

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 212

**LE SYNDROME DE DI GEORGE
ET SON TRAITEMENT
PAR LA GREFFE DE THYMUS**
A propos d'une observation personnelle.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Mai 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

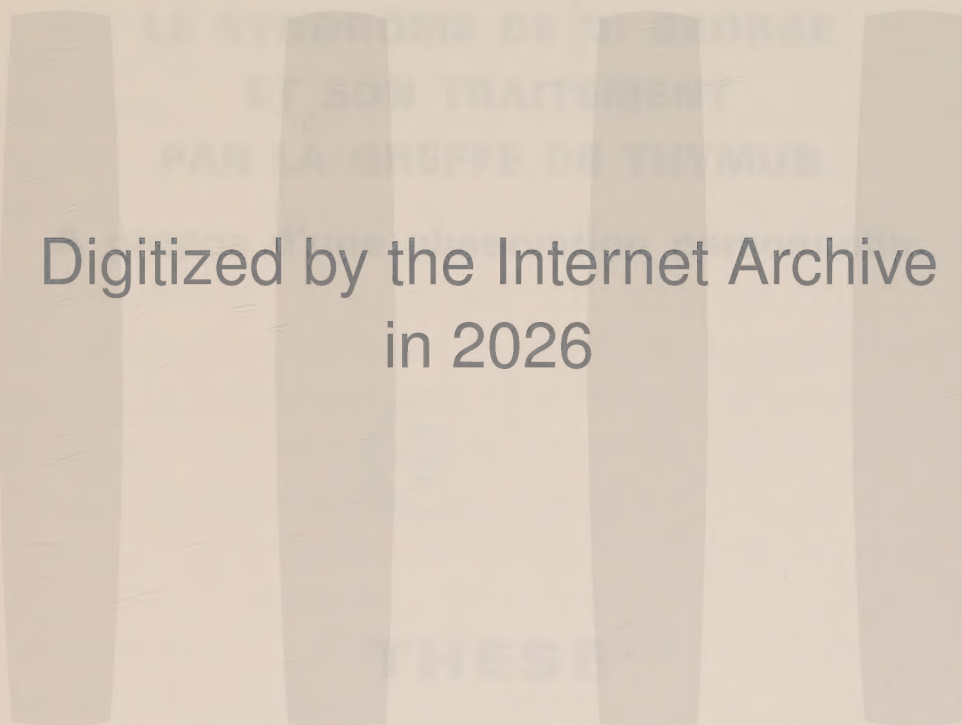
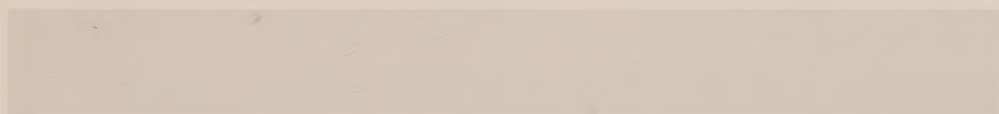
Hervé RIVIERE
né le 5 Août 1948
à VALENCE (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. LYON-02ND

ANNEE 2007 - 2008



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Mai 2007

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Hervé RIVIERE

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 212

**LE SYNDROME DE DI GEORGE
ET SON TRAITEMENT
PAR LA GREFFE DE THYMUS**
A propos d'une observation personnelle.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Hervé RIVIERE

né le 5 Août 1948

à VALENCE (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 212

LE SYNDROME DE DI GEORGE

ET SON TRAITEMENT

PAR LA GREFFE DE THYMUS

A propos d'une observation personnelle.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Harvé RIVIERE

né le 2 Août 1948

à VALENCE (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième vice-Président : M. R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT

Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

A MES PARENTS,

Qui m'ont donné tout le bien de leur éducation que je
leur rends.

A MA TANTE,

Qui m'a été une amie. Elle m'a aidé et m'a aidé en toutes
choses dans la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR,

A MES GRANDS-PARENTS,

A MA BOUTE-MEUSE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS,

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur F. LARBRE
Assesseurs : Monsieur le Professeur M. BETHENOD
Monsieur le Professeur A. FREDERICH
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD
Monsieur le Docteur G. SOUILLET

A MES PARENTS,

Que ce travail soit le gage de tout l'attachement que je leur porte.

A MA FEMME,

Avec tout mon amour. Son soutien et son aide me furent précieux dans la réalisation de ce travail.

A XAVIER et STEPHANE,

A MES GRANDS-PARENTS,

A MA BELLE-MERE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F. LARBRE,

Il nous a accueilli avec beaucoup de gentillesse dans son service, où nous avons eu le privilège de suivre son enseignement et d'apprécier sa très grande clarté d'esprit.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail passionnant. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde admiration et de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Monsieur le Professeur Agrégé F. de MOURGUES
- Monsieur le Professeur G. VIGNON
- Mademoiselle le Docteur P. MONIER
- Monsieur le Professeur M. JEUNE
- Monsieur le Professeur Agrégé J.C. KALB

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur M. BETHENOD,

Nous avons eu le privilège d'assister à ses cours de pédiatrie néonatale, et de profiter ainsi de sa grande compétence et de son expérience, qui nous seront précieuses.

Il nous a fait l'honneur d'être notre juge, nous l'en remercions bien sincèrement.

Monsieur le Professeur A. FREDERICH,

Nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement de grande qualité.

Nous lui témoignons toute notre reconnaissance d'avoir bien voulu être notre juge.

Monsieur le Professeur Agrégé P. GUITAUD,

L'étendue de ses connaissances nous a impressionné au cours de nos stages dans le service de Monsieur le Professeur F. LARBRE.

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et accepter de le juger. Nous sommes heureux de lui témoigner ici toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur G. SOUILLET,

Sa compétence, sa gentillesse et sa simplicité sont un modèle.

Son aide et ses conseils nous furent des plus précieux dans la réalisation de ce travail.

Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre sincère attachement.

ABREVIATIONS

CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
Con A	Concanavaline A
DNCB	Dinitrochlorobenzène
DNFB	Dinitrofluorobenzène
DTP	Vaccin anti-diphtérique, anti-tétanique, anti-polio
EEG	Electroencéphalogramme
GVHR	Réaction du greffon contre l'hôte
HSR	Hypersensibilité retardée
HTLA ⁺	Antigène spécifique des lymphocytes T humains
HVD	Hypertrophie du ventricule droit
IDR	Intra dermo réaction
PHA	Phytohémagglutinine
PTH	Parathormone
PWM	Pokeweed mitogène
QD	Quotient de développement
SK-SD	Streptokinase-streptodornase
UIV	Urographie intra-veineuse

I N T R O D U C T I O N

Sous le nom de syndrome de DI GEORGE sont publiées des observations concernant des enfants très jeunes et présentant :

- une absence ou une hypoplasie du thymus ;
- une absence ou une hypoplasie des parathyroïdes ;
- inconstamment des malformations associées, en particulier cardiovasculaires et du faciès.

Individualisée en 1965 par DI GEORGE, du point de vue clinique et immunologique, l'absence congénitale du thymus et des parathyroïdes avait été décrite pour la première fois en 1828 par H. HARRINGTON. Dans une lettre au London Medical Gazette, celui-ci rapporte le cas d'un enfant mort, à l'âge de 8 jours, lors de phénomènes convulsifs et chez lequel on ne retrouve aucune trace de thymus.

Le syndrome de DI GEORGE fit l'objet de nombreuses études immunologiques permettant de souligner le rôle du thymus comme organe central de l'immunité. L'intérêt s'est porté ensuite sur la thérapeutique avec les premières greffes de thymus réalisées en 1968 par AUGUST et par CLEVELAND, et les tentatives de traitement par des extraits thymiques.

Nous avons étudié l'observation d'un enfant atteint d'un syndrome de DI GEORGE partiel, qui a subi à l'âge de 5 mois une greffe de thymus foetal. Nous avons pu suivre pendant deux ans la reconstitution immunologique chez cet enfant, avec en particulier des dosages d'hormone thymique avant et après la greffe.

A propos de cette observation, nous tenterons de présenter une revue générale sur le syndrome de DI GEORGE, à l'aide des différents textes retrouvés dans la littérature et des données d'une enquête menée auprès des principaux auteurs ayant observé cette affection.

OBSERVATION PERSONNELLE

Sylvain est né le 7 mai 1974, au terme d'une grossesse marquée par un épisode fébrile au deuxième mois, d'étiologie non précisée. C'est le troisième enfant du couple, les autres étant en bonne santé. Ses parents âgés de 27 et 25 ans sont non consanguins et en bonne santé. Son poids de naissance est de 3,050 kg. L'Apgar est à 8 à la naissance (circulaire du cordon et cyanose).

I - LE TABLEAU INITIAL

A - HOSPITALISATION A MONTBELIARD

Sylvain est hospitalisé au troisième jour de vie à MONTBELIARD (Service du Docteur THEVENON) pour des trémulations avec une légère cyanose des extrémités et une hypotonie modérée. La glycémie est basse à 0,20 g/l et sa correction par du glucosé à 10 % fait cesser les trémulations. La calcémie normale à l'entrée s'abaisse au huitième jour à 50 mg/l, tandis que les trémulations reprennent. La phosphorémie est augmentée à 75 mg/l. Un test à la parathormone normalise la calcémie, mais celle-ci diminue à nouveau à 58 mg/l à la cinquième semaine et reste insuffisante après 300 000 U.I. de vitamine D (80 mg/l). Des signes infectieux s'installent : petite fièvre, rhinite purulente, pneumopathie droite avec une petite image infiltrative du lobe supérieur.

Vers l'âge de trois mois apparaissent deux volumineuses hernies inguinales.

B - HOSPITALISATION A LYON

A l'âge de 4 mois, Sylvain est hospitalisé à l'hôpital Debrousse (Service du Professeur LARBRE - Observation n° 12 896).

1 - Tableau clinique

Il existe un retard staturo-pondéral et psychomoteur :

- taille à 55,5 cm, soit - 3 ds
- poids à 4,990 kg, soit - 2 ds
- périmètre crânien à 39,5 cm, soit - 2 ds
- hypotonie.

Le faciès est évocateur d'un syndrome de DI GEORGE, avec des oreilles bas implantées et mal ourlées, un discret micrognathisme et une microphthalmie gauche. L'enfant présente un état fébrile à 37°8, avec une rhinite purulente sans otite ni malformation de l'oreille interne, une pneumopathie chronique avec encombrement trachéo-bronchique. La radiographie pulmonaire montre une opacité non homogène mais systématisée du lobe supérieur droit et des images infiltratives bilatérales. On ne peut pas individualiser d'image thymique sur les différents clichés.

Les phanères sont un peu anormaux avec une peau rugueuse et desquamante, des cheveux fins et rares. Le caryotype est normal, 46, XY.

L'examen cardio-vasculaire est normal : l'auscultation met en évidence des bruits du coeur normaux, sans aucun souffle surajouté.

2 - Examens biologiques

a/ *Hypoparathyroïdie*

Les examens de laboratoires confirment l'hypoparathyroïdie avec notamment hypocalcémie, hypophosphorémie et phosphatases alcalines normales :

- calcémie 65 mg/l (normale 100 mg/l)
- phosphorémie 70 mg/l (normale 50 mg/l)
- phosphatases alcalines . 223 U.I./ml (normale 200 U.I./ml)
- calciurie 0,5 mg/kg/24 h (normale 2 à 6 mg/kg/j)
- phosphaturie 30 mg/kg/24 h (normale 15 à 30 mg/kg/j)
- les radiographies des membres inférieurs sont évocatrices avec un aspect lamellaire du périoste, des corticales denses et une bande métaphysaire.
- le test à la 25 OH D3 fait monter la calcémie à 85 mg/l, puis à 94 mg/l avec un apport supplémentaire de calcium.
- un test à la parathormone est réalisé le 25 novembre 1974, avec une injection intramusculaire unique de 60 U. de Parathormone Lilly :

Heure	Calcémie mg/l
0	77
3	100
6	102
24	84

- le dosage de la parathormone montre à deux reprises un taux indétectable.

b/ *Immunité humorale*

La protéinémie totale est de 68 g/l, comprenant :

- albumine 50 % 34 g/l

- alpha-1-globuline 6 % 4 g/l
- alpha-2-globuline 12 % 8 g/l
- bêta-globuline 14 % 9,5 g/l
- gamma-globuline 18 % 12,5 g/l

Les immunoglobulines sériques sont normales pour l'âge :

- Ig A : 8,4 mg/100 ml
- Ig M : 22,5 mg/100 ml
- Ig G : 780 mg/100 ml

Les lymphocytes B sont augmentées en pourcentage et valeur absolue, ainsi que le montrent les techniques d'immunofluorescence de membrane à l'aide d'antisérum spécifiques (Docteur TOURAINE) :

- antisérum polyvalent : 53 % (N = 10 à 32 %)
- anti-alpha (Ig A) .. : 9 %
- anti-mu (Ig M) .. : 29 %
- anti-gamma (Ig G) .. : 17 %

c/ Immunité cellulaire

- La numération globulaire montre une discrète anémie avec 3 300 000 hématies par mm³, 9 900 leucocytes avec une formule équilibrée :

- polynucléaires neutrophiles .. 41 %, soit 4 060/mm³
- polynucléaires basophiles 0 %
- polynucléaires éosinophiles .. 7 % 690/mm³
- lymphocytes 44 % 4 350/mm³
- monocytes 8 % 790/mm³

- Les réactions d'hypersensibilité à la Candidine sont négatives au 1/100 et au 1/2 500, mais la réaction au DNFB est positive

- Le pourcentage de lymphocytes T est diminué, de façon plus marquée pour les rosettes E (Docteur TOURAINE) :

- lymphocytes HTLA⁺ = 28 % (normale : 49 à 78 %)
- rosettes E = 15 % (normale : 40 à 75 %).

- Les cultures en présence de mitogènes montrent une diminution importante de la réponse lymphocytaire. Elle est diminuée des 2/3 pour la PHA et la Con A et de moitié pour le PWM (Docteur TOURAINE) :

(dpm)

Stimulus	Malade	Témoin
O	2 995	1 240
PHA	94 372	241 001
Con A	45 352	137 607
PWM	22 834	45 336

- Le facteur thymique sérique est bas à 1/4 (normale : 1/32 à 1/128)

(Docteur DARDENNE, Professeur J.F. BACH).

- La moëlle osseuse de Sylvain contient des précurseurs médullaires des lymphocytes T capables de se différencier in vitro sous l'influence d'extraits thymiques (Docteur TOURAINE) (199).

II - LA PERIODE DE LA GREFFE

Devant l'association d'une hypoparathyroïdie, d'une immunité humorale normale et d'un déficit partiel de l'immunité cellulaire, le diagnostic de syndrome de DI GEORGE partiel est retenu.

Un thymus foetal de 12 semaines, de sexe féminin, est implanté après fragmentation dans le muscle grand droit de l'abdomen, le 11 octobre 1974, à l'âge de 5 mois, l'enfant étant isolé en chambre conventionnelle avec des mesures d'hygiène strictes. La viabilité des cellules greffées, testée par l'exclusion du bleu trypan, était de 95 % au moment de l'implantation (202).

L'évolution ultérieure témoigne d'une excellente reconstitution immunologique, appréciée sur les critères suivants :

1 - Cliniques

- Disparition des signes infectieux et de la suppuration nasale en quatre semaines
- amélioration de l'état cutané
- absence de réaction du greffon contre l'hôte, surveillée cliniquement sur l'absence d'éruption, d'hépto-splénomégalie et d'adénopathies, biologiquement sur des numérations et formules sanguines et des dosages des transaminases répétés.

2 - Biologiques :

- Elévation rapide du nombre de petits lymphocytes, maximum à 6 050/mm³ trois jours après la greffe (tableau I)
- Elévation des immunoglobulines (figure 1)
- Normalisation du facteur thymique sérique à 1/64 le troisième jour après la greffe (tableau II)
- Augmentation du pourcentage de lymphocytes T en trois semaines, d'abord HTLA⁺, puis des rosettes E (tableau IV)
- Positivation des tests d'hypersensibilité retardée à la Candidine
- Normalisation de la réponse aux mitogènes six mois après la greffe, le 12 mars 1975 :

Stimulus	dpm
O	5 450
PHA	73 595
Con A	61 333
PWM	30 965

L'étude du caryotype des lymphocytes du sang pratiquée après la greffe montre que sur 40 cellules en mitose, toutes ont le caryotype masculin 46, XY, du receveur, et aucune n'a un caryotype féminin, comme le donneur.

Date	G.B.	Petits lymphocytes	Grands lymphocytes	Monocytes
12 oct. 1974	13 900	9 % - 1 250	27 % - 3 750	5 % - 700
14 oct. 1974	14 400	42 % - 6 050	28 % - 4 030	3 % - 430
16 oct. 1974	9 900	1 % - 100	56 % - 5 550	5 % - 500
25 oct. 1974	10 600	23 % - 2 450	14 % - 1 490	3 % - 320
28 oct. 1974	11 100	16 % - 1 780	40 % - 4 440	8 % - 890
8 nov. 1974	10 700	12 % - 1 280	42 % - 4 500	7 % - 750
13 déc. 1974	10 600	15 % - 1 600	42 % - 4 450	3 % - 320
3 mars 1975	12 300	15 % - 1 850	48 % - 5 900	2 % - 250
2 oct. 1975	8 800	28 % - 2 460	12 % - 1 050	10 % - 880
23 mars 1976	10 000	32 % - 3 200	10 % - 1 000	1 % - 100
2 nov. 1976	11 000	39 % - 4 330	1 % - 110	1 % - 110

Tableau I - Evolution des lymphocytes.

11 oct. 1974	1/4	1/8
14 oct. 1974	1/64	1/64
22 oct. 1974	1/16	1/32
29 oct. 1974	1/16	1/16
5 nov. 1974	1/16	1/32
3 déc. 1974	1/16	1/32
mars 1975	1/16	1/32
nov. 1976	1/32	1/32

Tableau II - Facteur thymique.

D a t e	Lymphocytes T %		Lymphocytes B %			
	HTLA ⁺	Rosettes E	Antisérum polyvalent	Anti Ig A	Anti Ig M	Anti Ig G
30 sept. 1974	28	15	53	9	29	17
16 oct. 1974	31	19	48	12	23	14
22 oct. 1974	45	29,5	41	9	20,5	10,5
29 oct. 1974	39,5	30	35	6	19	12
5 nov. 1974	65	43,5	22	6	11	7
19 nov. 1974	66	60	22	4	12	7,5
17 déc. 1974	69	60	23	3	11,5	9,5
12 mars 1975	66	50,5	28,5	3	14,5	10
7 oct. 1975	60	55	30	4	12	12
23 mars 1976	67,5	56	28	3	13	11
2 nov. 1976		57	28	4	14	10

Tableau III - Lymphocytes T et B

EVOLUTION et CRITERES BIOLOGIQUES d'EFFICACITE de la GREFFE

BILAN PHOSPHOCALCIQUE

APRES GREFFE à:	6 MOIS	12 MOIS	18 MOIS	24 MOIS
Ca mg/l	74 - 89	72 - 82	84 - 93	88
P mg/l	57 - 70	60 - 79	55 - 58	55
Mg mg/l	17,9 - 21	19,5-21,6	21,3-21,7	18,5
Ph.alc. UI	130-183	197-210	201	190
PTH µl.Eq/ml	non détect.	non détect.		
Ca.u mg/kg/j	0,5	0,3	0,5 - 0,8	1
P.u mg/kg/j	37,5	30	15	6
Rx. M. Inf.	N	N	N	N
Vit. D. UI/j.	10.000	10.000	10.000	12.000

Ca.u = calciurie
P. u = phosphaturie

TABLEAU IV

EVOLUTION ET CRITERES IMMUNOLOGIQUES D'EFFICACITE de la GREFFE

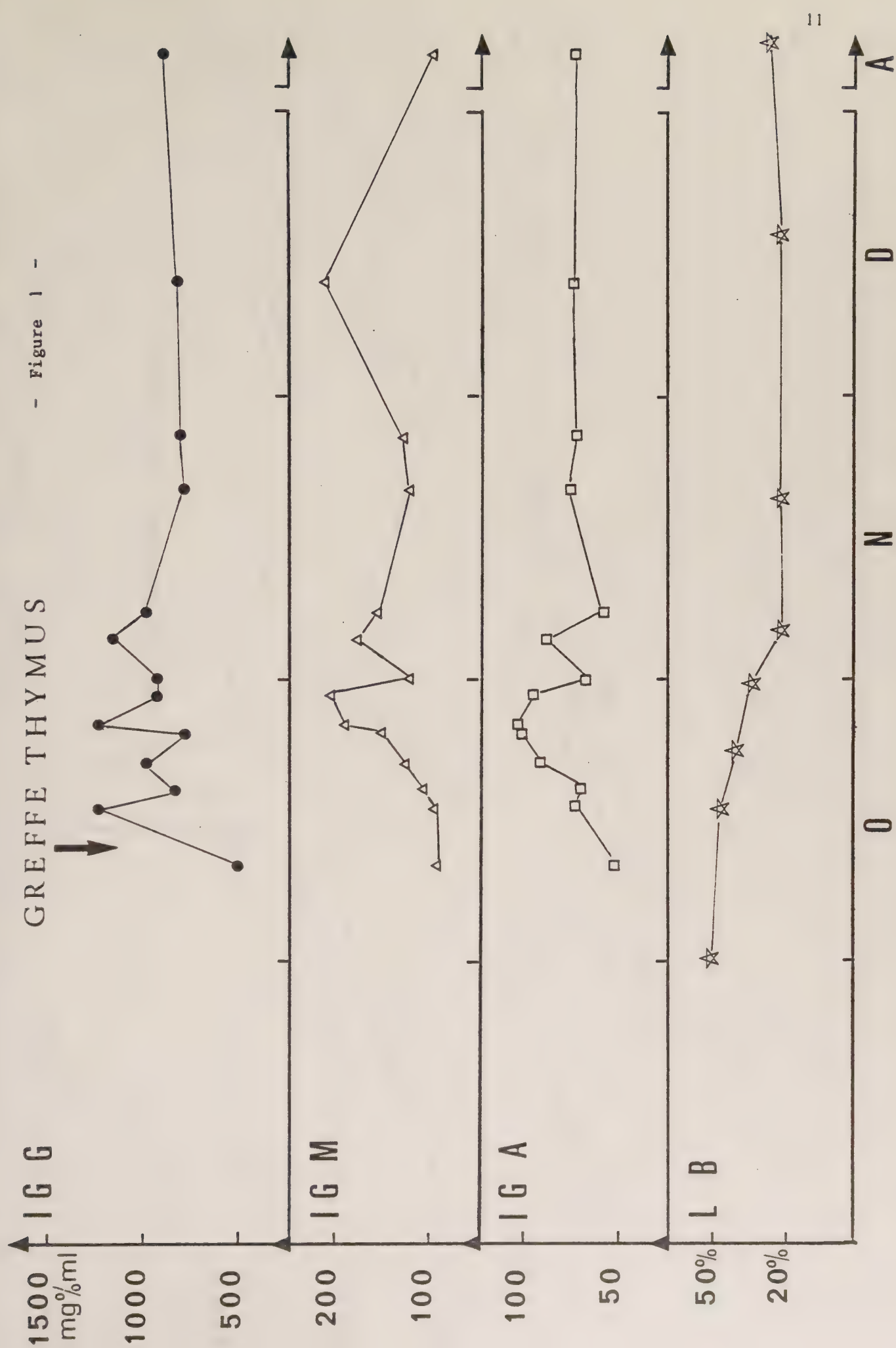
IMMUNITE HUMORALE

APRES GREFFE à	6 MOIS	12 MOIS	18 MOIS	24 MOIS
A	90	72	58	74
Ig (mg%)				
G	560	1050	820	1280
M	105	98	188	188
(UI/ml)				
E		75	37	
allohemaggl. A1 et B		1/256		
Anti-Gram -	E. COLI 1/32 -	KLEBS. 1/1024 -	PYO (01 à 013) -	1/32 à 1/512
POLIO. I, II, III .		1/8 à 1/32		
ANTI D.T. UI/ml		0,5		1

TABLEAU V

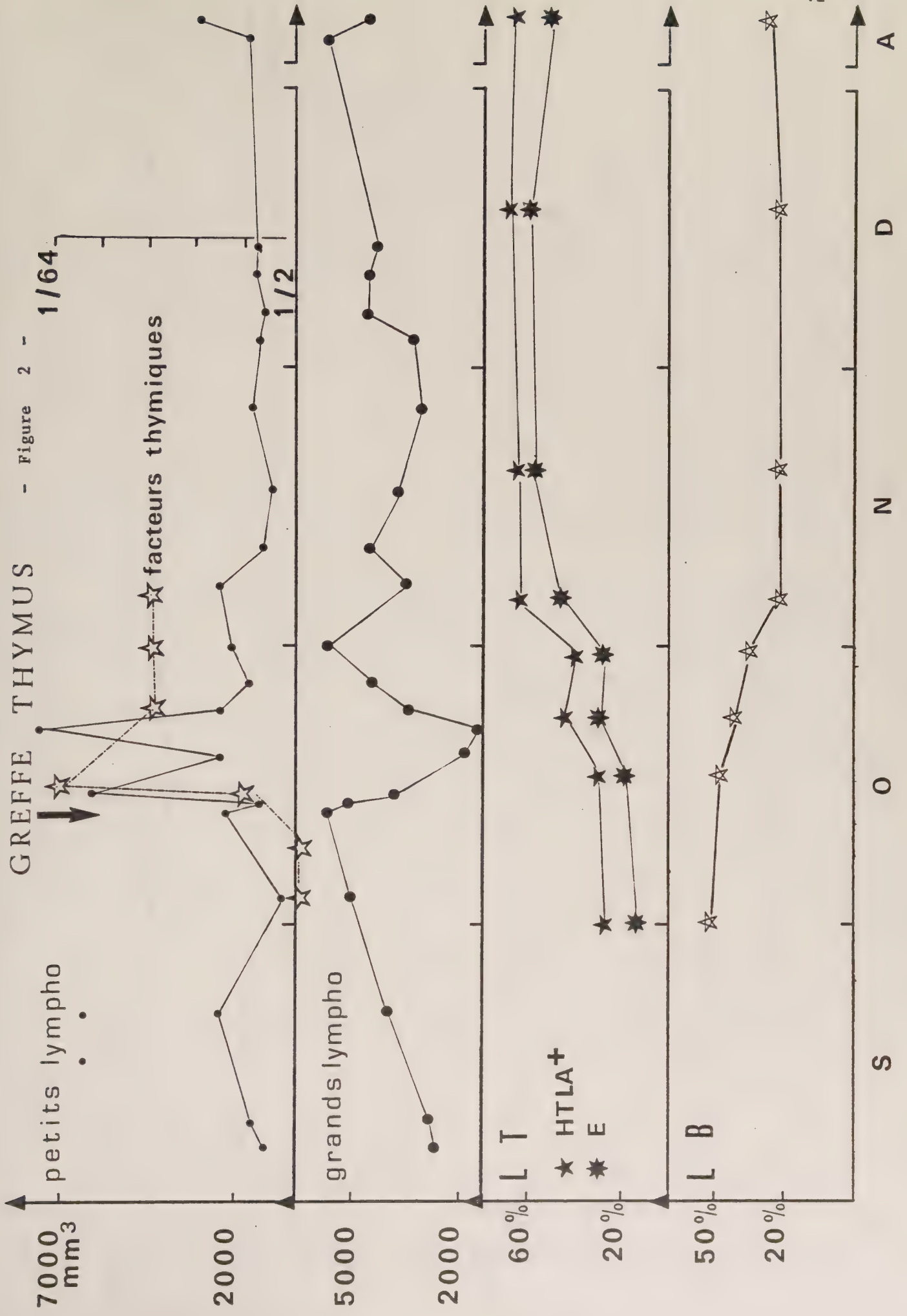
TABEAU VI : EVOLUTION et CRITERES IMMUNOLOGIQUES d'EFFICACITE de la GREFFE

IMMUNITE CELLULAIRE				
APRES GREFFE à :	6 MOIS	12 MOIS	18 MOIS	24 MOIS
Nb G.B. (mm3)	12.300	8.800	10.000	11.100
Nb Lymphocytes Tx	7.750	3.510	4.200	4.400
- Candid. 1/100	+	+	+	+
HSR - Candid. 1/2500	+		+	+
(IDR) - DNFB	-	+	+	+
- PHA	ND	ND	+	+
LT - HTLA ⁺	66	60	67,5	38 /
(%) - RE	50,5	55	56	57
LB - Polyvt.	28,5	30	28	28
(%) - G - M - A -	14,5-10-3-	12-12-4-	13-11-3-	10-14-4-
O	545	3103		
TTL - PHA	73595	68756		
(dpm) - Con A	61333	120085		
- PWM	30965	ND		
FACTEURS THYMIQUES	1/16-1/32		1/32	1/32

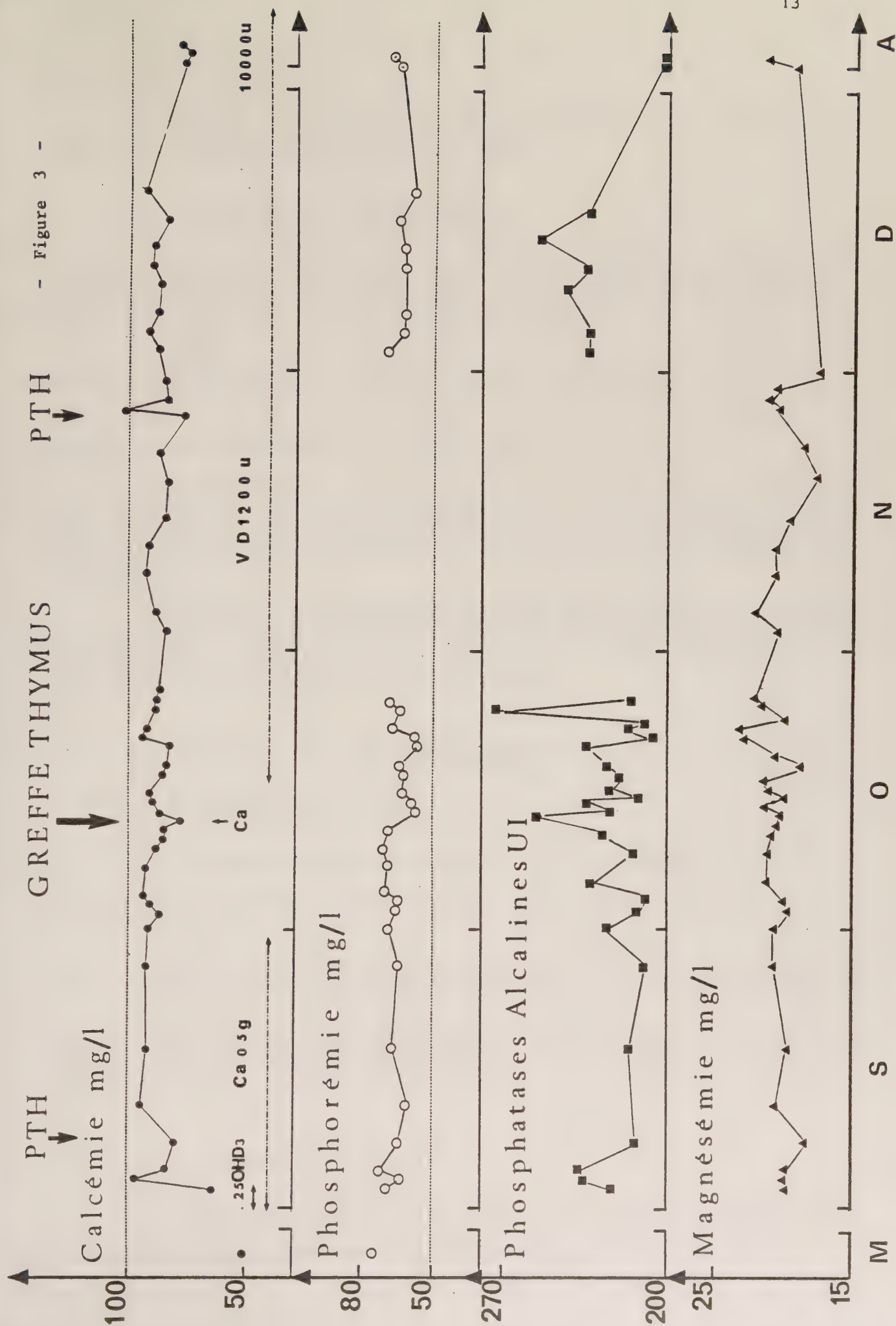


- Figure 2 -

GREFFE THYMUS



- Figure 3 -



III - EVOLUTION LOINTAINE

L'évolution lointaine témoigne de la persistance de la reconstitution immunologique 24 mois après la greffe de thymus.

A - AU POINT DE VUE CLINIQUE

- La microphthalmie gauche s'accompagnant d'une anomalie du fond d'oeil conduisit à pratiquer l'énucléation, dont l'examen a montré qu'il s'agissait d'un décollement massif de la rétine avec épithélialisation de la chambre antérieure, sans aucun caractère de malignité ou d'infection.

- Sylvain a présenté quelques épisodes d'infections banales, otites, rhinites, rhino-pharyngites et diarrhée qu'il a bien supportés.

- Il a rattrapé le retard staturo-pondéral en un an et sa croissance se poursuit ensuite normalement. L'âge osseux est normal.

- Le développement psychomoteur reste retardé : la marche est acquise à l'âge de 17 mois, le Q.D. est peu différent de 70 ; l'E.E.G. montre un tracé de veille instable avec une proportion exagérée d'activités lentes postérieures et pendant le sommeil une très abondante surcharge par des activités rapides (Docteur LANTERNIER).

- La tolérance à l'hypoparathyroïdie est satisfaisante sous traitement par la vitamine D (10 000 à 12 000 U.I. par jour). Le dosage de la Parathormone montre un taux à 12 μ Eq/ml (normale : 50) (Docteur L. DAVID) alors que la calcémie est à 79 mg/l et la phosphorémie à 70 mg/l.

B - AU POINT DE VUE IMMUNOLOGIQUE

1 - Immunologie humorale

- Les immunoglobulines sériques sont toujours normales (figure 1)

- Les allohémagglutinines de groupe sanguin A1 et B sont à 1/256 douze mois après la greffe.

- Le pourcentage de lymphocytes B diminue après la greffe corrélativement à l'augmentation du pourcentage de lymphocytes T (tableau III et figure 2).

- L'immunisation après vaccination par le tétracoq est bonne, comme le montre le dosage des anticorps spécifiques : 1/32 pour le poliovirus type II ; 0,5 U.I./ml pour les anticorps antitétaniques ; 0,5 U.I./ml pour l'antitoxine diphtérique.

2 - Immunologie cellulaire

- Le nombre des lymphocytes, et en particulier des petits lymphocytes reste normal (tableau I et figure 2), ainsi que le pourcentage de lymphocytes T et le facteur thymique (tableaux II et III et figure 2).

- Les tests d'hypersensibilité retardée à la Candidine, à la PHA et au DNFB restent positifs.
- La prolifération lymphoblastique en présence de mitogènes reste normale :

Stimulus	dpm
0	3 103
PHA	68 753
Con A	120 085

IV - DISCUSSION DE L'OBSERVATION

Notre observation satisfait à la définition du syndrome de DI GEORGE partiel telle que la donne LISCHNER (126), qui distingue :

° le syndrome des troisième et quatrième poches branchiales, nom général comprenant toutes les affections dans lesquelles il y a malformation congénitale, hypoplasie ou absence du thymus et/ou des parathyroïdes, des anomalies congénitales supplémentaires étant fréquentes, en particulier cardiovasculaires et du faciès (58, 206) ;

° le syndrome de DI GEORGE complet, qui regroupe les cas du syndrome des 3^e et 4^e poches branchiales dans lesquels aucun tissu thymique n'a été trouvé, malgré les recherches soigneuses ;

° le syndrome de DI GEORGE partiel, qui regroupe les cas du syndrome des 3^e et 4^e poches branchiales dans lesquels il y a un peu de tissu thymique présent, mais un déficit de l'immunité cellulaire attribuable au déficit en tissu thymique ou un poids total de thymus histologiquement normal trouvé inférieur à 2 grammes (149) ;

La différence entre le syndrome de DI GEORGE complet et le syndrome de DI GEORGE partiel est souvent difficile à mettre en évidence : le tableau clinique et immunologique est souvent semblable, mais diffère par l'intensité du déficit immunitaire apprécié par les tests biologiques.

Il est très difficile anatomiquement d'affirmer l'absence de tout tissu thymique, car des thymus hypoplasiques ont été trouvés en position très ectopique, en arrière de l'oesophage (20) ou en arrière des carotides (93). L'affirmation du diagnostic de syndrome de DI GEORGE complet nécessite l'examen histologique de coupes sériees du médiastin et du cou jusqu'au niveau du pharynx, mais le doute subsistera quand même d'avoir laissé de côté un thymus très hypoplasique ou en situation très ectopique. Il est de même très difficile d'affirmer le syndrome de DI GEORGE partiel quand l'immunité cellulaire est normale, mais le thymus trouvé à l'examen anatomique de petite taille, pesant moins de 2 grammes (149, 199).

Notre malade a subi avec succès une greffe de thymus foetal, qui a provoqué une guérison rapide de l'immunité cellulaire. Ceci est à rapprocher des six autres observations précédemment publiées ayant subi une greffe de thymus, et des observations publiées par AMMANN et HONG (4, 101) qui ont rapporté des greffes de thymus chez les malades atteints d'autres maladies comprenant un déficit de l'immunité cellulaire. Dans tous les cas, les résultats de la greffe ont été rapides, ce qui semble éliminer la coïncidence avec une guérison spontanée qui a été rapportée dans deux cas de syndrome de DI GEORGE (117, 182), d'autant plus que dans un cas (109), il fut effectué quatre greffes successives de thymus qui furent toutes suivies d'une amélioration nette mais transitoire de l'immunité cellulaire. Il est possible cependant que la guérison provoquée par la greffe ne soit que temporaire, le relai étant pris secondairement par une guérison spontanée.

Le caryotype dans tous les cas après la greffe a montré que ce sont les

cellules du receveur qui ont acquis une compétence immunologique au contact du greffon, et qu'il ne s'agit pas de lymphocytes greffés provenant du donneur. Il n'a d'ailleurs jamais été observé de réaction du greffon contre l'hôte, et dans un cas (185), le greffon avait été enfermé dans une chambre Millipore qui ne pouvait laisser passer les cellules. Il semblerait donc que c'est par l'intermédiaire d'une hormone d'origine thymique, polypeptide d'un poids moléculaire voisin de 1 200 (14), que se fait l'activation des lymphocytes T, dont les précurseurs sont présents dans la moëlle osseuse des sujets atteints de syndrome de DI GEORGE (199). Un malade atteint de syndrome de DI GEORGE (93) a été traité avec des extraits thymiques, ce qui a amené une correction passagère des désordres immunologiques.

Dans notre observation, l'enfant présente un retard psychomoteur. L'existence d'un retard psychomoteur a été publiée dans deux observations de KRETSCHMER et coll. (117), celle de DODSON (55), et celle de JOSE (109). Dans celle-ci l'état psychique de l'enfant s'est amélioré après chaque greffe de thymus pour s'aggraver lorsque l'immunité cellulaire devenait déficiente. Mais dans le cas de CLEVELAND (37), le retard psychomoteur huit ans après la greffe est important.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

OBSERVATION DE BOTTIGER ET WERNSTEDT (1927) (27)

(Observation n° 1)

Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin qui, à l'âge de quatre mois, présente une tétanie hypocalcémique et meurt quelques jours après l'hospitalisation, d'un spasme de la glotte.

L'examen anatomique (autopsie) montre un thymus hypoplasique et une seule parathyroïde hypoplasique.

OBSERVATIONS DE ROSSLE (1932) (174, 175)

(Observations n° 2, 3, 4)

Les trois observations de ROSSLE concernent :

- La première, un nouveau-né de sexe masculin qui présente des phénomènes d'hypertonie et meurt neuf heures après sa naissance.

L'examen anatomique montre un thymus hypoplasique, une absence des parathyroïdes et du pancréas, une anencéphalie, une agénésie d'un lobe thyroïdien et une hypoplasie des surrénales.

- La deuxième, un nourrisson de sexe féminin qui présente à l'âge de six semaines une tétanie. Elle meurt à l'âge de dix semaines.

L'examen anatomique montre un thymus en position ectopique dans la gaine carotidienne et derrière le lobe gauche de la thyroïde, une absence des parathyroïdes, une agénésie de l'isthme thyroïdien et un pancréas hétérotopique.

- La troisième, un nourrisson de sexe masculin qui présente des manifestations tétaniques et qui décède à l'âge de douze semaines.

L'examen anatomique montre un thymus hypoplasique, avec quelques îlots au niveau du cou, une absence des parathyroïdes, plusieurs thyroïdes accessoires, des malformations de l'oreille externe et de l'uretère droit, une aniridie.

OBSERVATION DE LOBDELL (1959) (128, 129)

(Observation n° 5)

Ce nouveau-né de sexe masculin, pesant 2,920 kg à la naissance à terme, présente dès le premier jour de vie des manifestations hypocalcémiques qui récidivent. L'hyperphosphorémie et le test à la parathormone font porter le diagnostic d'insuffisance parathyroïdienne. A partir de l'âge de quinze jours, des manifestations infectieuses variées (rhinite purulente, pneumopathie bilatérale, diarrhée) s'installent, elles entraînent la mort à l'âge de 55 jours.

L'examen anatomique montre une absence de thymus et des parathyroïdes affirmée par des coupes sériées du médiastin et du cou, une agénésie de l'isthme thyroïdien et un double arc aortique.

OBSERVATIONS DE DI GEORGE (1965) (51, 53, 112)

(Observations n° 6 à 9)

1. Ce nourrisson de sexe féminin âgé de deux mois, présente une insuffisance parathyroïdienne, une diarrhée et une rhinite purulente. Il meurt subitement trois jours après l'hospitalisation, d'un spasme laryngé.

L'examen anatomique montre l'absence de thymus et des parathyroïdes.

2. Enfant J. J...

Ce garçon est atteint depuis l'âge de trois semaines d'une insuffisance parathyroïdienne révélée par des convulsions. Succèdent des accidents infectieux à répétition et une méningite récidivante qui entraîne le décès à l'âge de sept mois et demi.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes, affirmée par l'examen histologique de coupes sériées du cou et du médiastin, ainsi qu'une néphrocalcinose.

3. Enfant D. R...

Chez ce nouveau-né de sexe féminin atteint d'atrésie de l'oesophage, une gastrostomie est réalisée au deuxième jour ; elle est suivie d'une infection grave qui entraîne la mort à l'âge de dix jours. Ce nourrisson a d'autre part une hypocalcémie.

L'examen anatomique montre une absence du thymus, confirmée par des sections en série du médiastin et du cou, qui mettent en évidence deux petits îlots parathyroïdiens. Il existe d'autre part une anomalie de l'artère sous clavière droite.

4. Enfant D. G...

a/ Clinique

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin pesant 3,150 kg à la naissance, atteint d'hypoparathyroïdie découverte à l'âge de huit jours. Il est hospitalisé à l'âge de six mois au Saint Christopher's Hospital for children. Son faciès est particulier avec micrognathie et oreilles malformées. Il présente une rhinite

chronique, des otites à répétition, une dermatose séborrhéique et des adénopathies généralisées. Des radiographies du thorax montrent un arc aortique droit, mais l'absence d'image thymique. D. G... présente des infections graves et récidivantes, à type de diarrhée, d'otites, de muguet buccal, de rhinite purulente, de trachéobronchites et d'abcès dans les régions sous maxillaire, fémorale et périanale. Une pneumonie à pneumocystis carinii survient, à l'âge de 14 mois, l'enfant guérit, mais une nouvelle pneumonie l'emporte à l'âge de 16 mois et demi.

b/ Examens immunologiques

D. G... est le premier malade étudié du point de vue immunologique :

- les taux d'immunoglobulines et la numération des lymphocytes circulants sont normaux.
- on n'obtient pas d'anticorps après vaccination par DTP et oreillons, sauf 1/20 pour poliotype I.
- l'enfant n'a pas développé d'hypersensibilité retardée à la Candidine, au SK-SD, ni au DNCB.
- on n'observe pas de réponse à la PHA, in vitro.
- on n'obtient pas chez lui de transfert lymphocytaire de la sensibilité tuberculinique.
- D. G... ne rejette pas les homogreffes cutanées pratiquées à 8 et 11 mois.
- des biopsies répétées des ganglions axillaires et inguinaux sont pratiquées entre six et dix mois et montrent la présence de lymphocytes et de plasmocytes.

c/ Examen anatomique

Il confirme par l'examen microscopique de coupes sériées du cou et médiastin l'absence du thymus et des parathyroïdes, la présence d'un arc aortique droit et l'existence d'une néphrocalcinose.

OBSERVATION DE TAITZ, ZARATE-SALVADOR et SCHWARTZ (1966) (186)

(Observation n° 10)

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin pesant 2,770 kg à la naissance, qui présente le premier jour de vie des manifestations de tétanie néonatale. A l'âge de un mois, il est hospitalisé pour une diarrhée chronique. La calcémie est à ce moment à 60 mg/l et deux tests thérapeutiques à l'extrait parathyroïdien sont pratiqués : injection I.M. de 50 unités toutes les huit heures pendant trois jours ; au cours du deuxième test, la calcémie s'élève à 126 mg/l. Il présente une diarrhée sévère avec troubles électrolytiques et une infection pulmonaire grave qui entraînent le décès à l'âge de 45 jours.

L'absence de thymus et de parathyroïdes est confirmée par l'examen microscopique de coupes sériées du cou et du médiastin. On découvre également une néphrocalcinose.

OBSERVATION DE HUBER, CHOLNOKY et ZOETHOUT (1967) (104)

(Observation n° 11)

Ce nourrisson de sexe masculin pesant à la naissance 4,100 kg, présente dès le premier jour de vie une cardiopathie congénitale cyanogène et des crises convulsives hypocalcémiques. L'enfant meurt à l'âge de 6 mois, de défaillance cardiaque, sans avoir eu de manifestation infectieuse particulière.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes confirmée par l'examen de coupes sériées du cou et du médiastin, une néphrocalcinose, une malformation cardiaque avec sténose pulmonaire, une CIV et une HVD, une macroglossie.

OBSERVATIONS DE KRETSCHMER, SAY, BROWN, ROSEN (1968) (117)

(Observations n° 12, 13, 14)

1. Enfant E. M... (9, 10, 117, 170)

a/ Clinique

Ce nourrisson de sexe masculin dont le poids de naissance est de 3,130 kg, présente à l'âge de trois jours, une tétanie hypocalcémique. De nombreuses infections à répétition sont ensuite notées : pneumopathies, otite moyenne chronique, muguet buccal. Son immunité est explorée à l'âge de 10 mois, alors qu'il présente une hypotrophie et un retard psychomoteur.

b/ Examens immunologiques

L'immunité humorale est normale :

Les immunoglobulines sont quantitativement normales pour l'âge de l'enfant :

Ig G	: 600 mg/100 ml
Ig A	: 52 mg/100 ml
Ig M	: 42 mg/100 ml

La synthèse d'anticorps après vaccination anti-typhique, anti-tétanique et anti-diphtérique est appropriée.

L'immunité cellulaire est altérée :

Les lymphocytes circulants sont légèrement diminués ; 2 660/mm³ en moyenne (de 1 038 à 6 300) ;

La réponse in vitro des lymphocytes circulants à la PHA est négative. Mais les lymphocytes du malade produisent du MIF en présence de streptokinase streptodornase (SK-SD), mais pas en présence de Candidine ; l'IDR à la candidine est négative, tandis que celle à la SK-SD légèrement positive. Il n'y a pas de réponse au DNFB, ni de rejet d'une homogreffe de peau.

c/ Traitement : greffe de thymus

À l'âge de 21 mois, E. M... reçoit une greffe de fragments thymiques, provenant d'un fœtus féminin de seize semaines, implantés dans une loge du muscle grand droit de l'abdomen. La reconstitution immunologique est rapide : quatre jours après la greffe, le nombre de lymphocytes circulants s'élève à 3 000/mm³ et la réponse de ces lymphocytes à la PHA est normale. Deux semaines après la greffe, l'enfant répond normalement aux tests cutanés à la Candidine et au DNFB.

Le caryotype des cellules médullaires ne montre que des cellules à caryotype masculin sur 40 mitoses examinées. Une homogreffe cutanée est rapidement rejetée.

d/ Evolution

Après sa sortie de l'hôpital, il présente quelques infections des voies aériennes supérieures et trois otites moyennes non compliquées. On assiste :

à une reprise de la croissance staturo-pondérale, mais poids et taille restent en-dessous du troisième percentile ;

à un éveil psychomoteur rapide, mais l'apparition du langage est retardée.

L'étude immunologique a montré la persistance de la reconstitution de l'immunité de seize mois après la greffe. Ce malade est encore en vie en 1974, 6 ans après la greffe (93).

2. Enfant C. P...

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin pesant 3,770 kg à la naissance. Il a présenté à l'âge de 12 jours des convulsions hypocalcémiques. L'hypocalcémie persistante et la répétition des infections ont provoqué une hospitalisation pour bilan immunologique à l'âge de 18 mois. L'immunité humorale est normale. Les lymphocytes circulants sont en nombre normal, mais ne répondent pas in vitro à la PHA. Les tests cutanés SK-SD, Candidine, DNFB sont négatifs, le rejet d'une homogreffe cutanée est tardif.

L'évolution ultérieure de cet enfant est marquée par un retour spontané à des fonctions immunitaires normales (72).

3. Enfant S. F...

Cette observation avait été publiée en 1960 par S. FARBER et G.F. WAWTER (59).

Ce nourrisson de sexe féminin pesant 3,400 kg à la naissance, présente au sixième jour de vie des convulsions hypocalcémiques, puis des accès de cyanose en relation avec une cardiopathie congénitale. Son faciès est caractéristique, avec hypertélorisme, micrognathie et oreilles malformées et asymétriques. Le décès survient à l'âge de douze jours.

L'examen anatomique montre un défaut du septum interventriculaire, une sténose pulmonaire, un thymus hypoplasique et ectopique, pesant le cinquième de ce qui était attendu, une seule parathyroïde hypoplasique et ectopique, découverte à l'examen des coupes sériées du cou et du médiastin, dans la sous-muqueuse postérieure du pharynx.

OBSERVATIONS DE DISCHE (1968) (54)

(Observations n° 15, 16, 17)

1. Ce prématuré né à 36 semaines de grossesse, pesant 2,124 kg, de sexe masculin, est porteur d'une transposition des gros vaisseaux, d'une atrésie à la valvule pulmonaire, d'une CIV et d'un canal artériel perméable. Le thymus et les parathyroïdes sont absents, ce qui est confirmé par des coupes sériées du cou et du médiastin. Il existe de plus une agénésie de l'isthme de la thyroïde.

2. Mort-né, prématuré de 22 semaines, pesant 700 g, anencéphale et hémicardiaque il présente de plus une absence du thymus, des poumons, du foie, de la rate, de l'oesophage, de l'estomac, des bras, des rotules, il possède une seule surrénale.

3. Foetus de la fin du sixième mois, il ne possède ni tête, ni cou, ni thorax, ni bras. Il n'a été trouvé aucun vestige de cerveau, de thymus, de poumon, de foie, de rate, de coeur, de pancréas ou de surrénales.

OBSERVATION DE CLEVELAND, FOGEL, BROWN et KAY (1968) (34, 35, 37, 38)

(Observation n° 18)

a/ Clinique

Il s'agit d'un garçon prématuré né à 34 semaines de grossesse, pesant 2,200 kg, avec une cataracte congénitale bilatérale. A l'âge de 9 jours il présente des crises tonico-cloniques avec cyanose. Il est constaté une hypoparathyroïdie confirmée par un test à la parathormone, un arc aortique droit et une anomalie de l'artère sous clavière droite, une absence d'ombre thymique sur les radiographies, un retard de croissance et des infections multiples.

b/ Examens immunologiques

L'immunité humorale est normale.

L'exploration de l'immunité cellulaire montre une lymphopénie sanguine variant de 1 200 à 1 500/mm³ pendant les six premiers mois de vie, les lymphocytes ne répondant pas in vitro à la PHA. Il n'y a pas de réponse au DNCB, mais deux homogreffes cutanées sont rejetées.

c/ Greffe de thymus

A l'âge de 7 mois, il reçoit des morceaux de thymus foetal, prélevés sur un foetus féminin âgé de 13 semaines et implantés dans le muscle grand droit. Sur le plan clinique, diarrhée et rhinorrhée disparaissent en quelques semaines, et pendant les 18 mois après la greffe, l'enfant ne présente plus de susceptibilité particulière aux infections. Au point de vue biologique, l'immunité cellulaire est restaurée :

- les lymphocytes circulants augmentent en 24 heures de 1 800 à 5 600/cm³ et restent normaux ;
- les lymphocytes circulants répondent in vitro à la PHA ;
- la réponse au DNCB est positive ;
- une autogreffe est acceptée et une homogreffe rejetée ;
- une biopsie ganglionnaire un mois après la greffe montre, comme avant la greffe très peu de lymphocytes dans la région paracorticale, mais une nouvelle biopsie huit mois après la greffe, montre une architecture normale, en particulier de nombreux lymphocytes dans la région paracorticale.

d/ Evolution

Sept ans après la greffe, l'enfant n'a cliniquement aucun signe de déficit immunitaire, mais, il est mentalement retardé pour des raisons indéterminées. L'hypoparathyroïdie persiste. Des études régulières de la fonction immunitaire n'ont montré aucune anomalie importante, mais le compte lymphocytaire total, bien qu'habituellement normal, fut trouvé à 1 250, suggérant un nombre diminué de lym-

phocytes T. La réponse à la PHA, la réaction de SCHICK et les réactions au DNCB et à la SK-SD restent positives. La réponse aux mitogènes (PWM et PHA) est normale. Mais le nombre de cellules formant des rosettes n'est que de 27 % (normalement 40 à 50 %), à l'âge de huit ans et demi.

OBSERVATION DE DODSON, ALEXANDER, AL-AISH et DELACRUZ (1969) (55)

(Observation n° 19)

Il s'agit d'un garçon de quatre ans et demi, qui avait présenté des crises convulsives et une tétanie néonatale ainsi que des infections à répétition. Le poids et la taille sont légèrement en retard, mais le développement psychomoteur, très en retard à l'âge de trois ans, est normal à quatre ans. Il présente des troubles du faciès avec bouche de poisson et des pavillons d'oreilles malformés. Les investigations immunologiques montrent une immunité humorale à la limite inférieure de la normale, une immunité cellulaire défectueuse, avec absence d'hypersensibilité retardée à la Candidine et à la SK-SD, une réponse lymphocytaire à la PHA diminuée.

OBSERVATION DE HART et SCHWARTZ (1969) (97)

(Observation n° 20)

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin pesant à la naissance 2,840 kg, qui à partir du seizième jour a présenté des manifestations convulsives sans hypocalcémie, celle-ci ne se révélant qu'un mois plus tard. Il présente une cardiopathie congénitale, une hypotrophie pondérale et une pneumopathie. Le décès survient au cinquante-huitième jour de vie.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes, confirmée par l'examen microscopique de coupes sérieées du cou et médiastin, une atrésie pulmonaire, un défaut du septum interventriculaire et un canal artériel perméable.

OBSERVATIONS DE HARVEY, DUNGAN, ELDERS et HUGUES (1970) (98)

(Observations n° 21, 22)

1. Ce nouveau-né de sexe féminin pesant 3,500 kg à la naissance, présente au dixième jour de vie une crise convulsive qui se renouvèle plusieurs fois par jour malgré le traitement, accompagnée d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphorémie. On note une moniliase buccale, une légère cyanose avec dyspnée au repos, un souffle cardiaque. Le décès survient à l'âge de 21 jours, 24 heures après l'admission à l'hôpital, au cours de vomissements.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes, recherchés au niveau du cou et du médiastin, un troncus artériosus et un défaut du septum interventriculaire.

2. Ce nouveau-né de sexe masculin pèse à la naissance 3,450 kg. Sa mère présente un syndrome grippal au cours du premier trimestre de grossesse. A l'âge de trois jours survient une crise de tétanie par hypoparathyroïdie, qui se renouvelle à l'arrêt du traitement. Il est atteint d'autre part d'une cardiopathie congénitale cyanogène et décède à l'âge de 26 jours.

L'examen anatomique montre un thymus absent du médiastin, une absence des parathyroïdes sur des coupes sériées de la glande thyroïde. La cardiopathie congénitale est complexe associant la présence d'artères bronchiques volumineuses issues de l'aorte descendante, d'un troncus artériosus et d'une CIV haute, une absence des artères pulmonaires.

OBSERVATION DE TAKEUCHI, HARA, UKANO et KOIDE (1971) (187, 20)

(Observation n° 23)

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin pesant 2,500 kg, hospitalisé et décédé à l'âge de 11 jours. Il est hypotrophique, en détresse respiratoire et défaillance cardiaque. Il présente une microphthalmie.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes confirmée par l'examen microscopique de coupes sériées du cou et du médiastin, un défaut du septum interventriculaire, une persistance du foramen ovale et une oblitération de la crosse aortique.

OBSERVATION DE SACREZ, WILLARD, KORN et PETER (1971) (20, 177)

(Observation n° 24)

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, pesant 2,700 kg qui présente

une cardiopathie congénitale cyanogène et une hypocalcémie importante. Le décès survient à l'âge de 16 jours, en défaillance cardiaque.

L'examen anatomique avec coupes sériées du cou et du médiastin montre l'absence des parathyroïdes, mais la présence d'un petit noyau thymique situé en arrière de l'oesophage et contenant des corpuscules de Hassal relativement nombreux et d'aspect immature. L'enfant présente également une communication interventriculaire haute, une persistance du trou de BOTAL et un troncus artériel, une thyroïde très hypoplasique.

OBSERVATION DE GATTI, GERSHANIK et GOOD (1972) (72)

(Observation n° 25)

a/ Clinique

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin pesant à la naissance 2,920 kg, hospitalisé à l'âge de 7 jours porteur d'une cardiopathie congénitale avec arc aortique droit, d'un faciès anormal avec micrognathie, raccourcissement du philtrum de la lèvre supérieure, oreilles bas implantées et mal ourlées, une paralysie faciale gauche et des anomalies des orteils. Il présente des trémulations en relation avec une hypocalcémie par insuffisance parathyroïdienne.

b/ Examens immunologiques

L'exploration de l'immunité humorale montre des taux d'immunoglobulines bas, une absence d'allohémagglutinines sanguines naturelles et une absence de synthèse d'anticorps spécifiques après vaccination anti-diphtérique, antitétanique, anticoquelucheux, antipolio inactivé, antityphique et paratyphique et après polysaccharide pneumococcique de type II.

L'exploration de l'immunité cellulaire montre des lymphocytes entre 1 200 et 2 000/mm³, dans le sang ; peu de lymphocytes et pas de plasmocyte dans la moëlle osseuse ; pas de réponse des lymphocytes à la PHA et aux cellules allogéniques. Il n'y a pas de réaction à la Candidine, ni à la SK-SD, il n'y a pas de rejet d'une homogreffe de peau.

c/ Greffe

L'enfant est placé en milieu stérile et reçoit à deux reprises 5 ml de gamma globulines. Une greffe de thymus est pratiquée à l'âge de 45 jours, le thymus provenant d'un fœtus mâle de 10 à 12 semaines, implanté dans le muscle grand droit de l'abdomen. Une greffe de thyroïde et parathyroïdes provenant du même donneur est réalisée en même temps.

d/ Résultats

La restauration immunologique se fait très lentement :

- au point de vue de l'immunité humorale, le taux des immunoglobulines augmente progressivement à partir de l'âge de 4 mois, deux mois et demi après la greffe. Deux mois après la greffe, la vaccination par le DT coq + TAB s'accompagne trois semaines plus tard d'une synthèse des anticorps diphtériques, antitétaniques et antioquelucheux, mais pas des anticorps antityphiques et paratyphiques.

- au point de vue de l'immunité cellulaire, les lymphocytes circulants sont à $1\ 917/\text{mm}^3$, les petits lymphocytes et plasmocytes sont normaux en nombre dans la moëlle osseuse. A partir du quatrième mois après la greffe, la réponse des lymphocytes à la PHA et au PWM commence à augmenter pour devenir normale en trois mois. Il n'y a pas de réponse au DNCB un mois plus tard.

Une deuxième greffe de peau est réalisée à l'âge de cinq mois, sans signe de rejet trois semaines après. Mais à l'âge de neuf mois, la première greffe de peau est rejetée.

A l'âge de dix mois, l'enfant a une croissance staturo-pondérale normale, et ne présente aucune infection. Son développement psychomoteur est normal.

OBSERVATIONS DE STEELE, LIMAS et BELLANTI (1972) (185)

(Observations n° 26, 27, 28).

1. Observation n° 26

a/ Clinique

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin pesant 3,300 kg à la naissance, qui à partir de l'âge de cinq jours présente des trémulations, puis des convulsions hypocalcémiques. Elle présente un hypertélorisme et des oreilles bas implantées non malformées.

b/ Examens immunologiques

L'étude de l'immunité humorale montre des immunoglobulines dans les limites de la normale avec synthèse d'anticorps après vaccination antityphique.

L'étude de l'immunité cellulaire montre que le nombre de lymphocytes périphériques est entre 4 000 et $6\ 160/\text{mm}^3$. Les lymphocytes périphériques ne répondent pas à la PHA ni au PWM in vitro. L'intradermo réaction à la PHA est négative (absence d'érythème et d'induration au lieu d'injection).

c/ Greffe

Peu après l'âge de dix semaines, un thymus foetal de 12 à 13 semaines est implanté à l'intérieur d'une chambre Millipore sous la gaine du grand droit de l'abdomen.

Dès la sixième heure après la greffe, la réponse lymphocytaire à la PHA s'est notablement accrue, elle est normale au huitième jour après la greffe. Mais l'enfant meurt le neuvième jour d'une pneumonie par inhalation.

d/ Examen anatomique

L'absence du thymus et des parathyroïdes est confirmée par l'examen de

coupes sériees du cou et du médiastin, sans autre anomalie. La chambre de diffusion est intacte, le thymus à l'intérieur apparemment viable, mais sans corpuscules de HASSAL.

2. Observation n° 27

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, demi-frère du précédent ; il présente des convulsions hypocalcémiques à l'âge de dix jours, un retard de croissance et meurt à l'âge de 4 mois.

A l'autopsie, ni le thymus ni les parathyroïdes ne sont trouvés malgré des coupes multiples du cou et du médiastin. Les ganglions ne contiennent pas de petits lymphocytes dans les zones corticales profondes.

3. Observation n° 28

Il s'agit de la mère de deux enfants précédents ; elle a présenté à l'âge de deux ans une "vaccine" après une vaccination antivariolique et à sept ans une "maladie à pox virus de poussin" qui nécessite une hospitalisation de six mois. A l'âge de 24 ans une hypoparathyroïdie est constatée.

L'exploration de l'immunité montre un compte de lymphocytes diminué entre 690 et 1 050/mm³, leur réponse est diminuée in vitro à la PHA et au PWM. Les tests d'hypersensibilité retardée à la Candidine, aux antigènes ourlien, diphtérique, tétanique, SK-SD, histoplasmine, PHA et DNCB sont négatifs. Le dosage des immunoglobulines est dans les limites de la normale.

OBSERVATIONS DE FREEDOM, ROSEN et NADAS (1972) (60)

(Observations n° 29 à 35)

(Les trois premières observations, 1, 2, 3, publiées par FREEDOM sont celles publiées précédemment par KRETSCHMER (117) et rapportées plus haut).

4. Cet adolescent âgé de 17 ans au faciès caractéristique, a présenté une tétanie néonatale ; il est atteint d'un déficit partiel de l'immunité cellulaire et d'une anomalie cardiaque (persistance du tronc artériel).

5. Cette fille de neuf ans, au faciès également typique, a présenté une tétanie néonatale, et a subi une intervention chirurgicale pour arc aortique. Elle est atteinte d'un déficit partiel de l'immunité cellulaire.

6. Cette femme âgée de 27 ans présente un faciès typique, un arc aortique droit, un déficit partiel de l'immunité cellulaire. Elle a eu un tétanie néonatale.

7. Ce nourrisson de sexe masculin, âgé de trois mois, présente un faciès typique, une tétralogie de FALLOT et une hydronéphrose bilatérale. Il a eu une tétanie néonatale, une pneumonie et une candidose buccale, mais il ne présente pas de déficit objectif de l'immunité cellulaire.

8. Ce garçon âgé de trois ans, présente un faciès typique, une sténose pulmonaire, un déficit partiel de l'immunité cellulaire. Il a eu une tétanie néonatale.

9. Cet adolescent âgé de 18 ans, présente un déficit de l'immunité cellulaire, un arc aortique droit, une anosmie ; il a eu une tétanie néonatale.

10. Ce garçon meurt à l'âge de neuf ans de nécrose hépatique quatre mois et demi après la réparation complète de sa tétralogie de FALLOT. Son faciès est typique et il a eu une tétanie néonatale. Il n'a pas de déficit de l'immunité cellulaire.

L'examen anatomique met en évidence une absence de thymus et des parathyroïdes.

OBSERVATION DE GAJL-PECZALSKA, DOUGLAS BIGGAR, PARK et GOOD (1972) (67,

(Observation n° 36)

68, 69, 70)

a/ Clinique

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin qui présente à l'âge de un mois une cyanose persistante. A partir de deux mois, des crises convulsives généralisées, suivies de trois épisodes d'arrêt cardio respiratoire le font hospitaliser au MINNESOTA HOSPITAL, dans un état de semi coma. L'examen montre par ailleurs un retard de taille, un faciès caractéristique et une infection des voies aériennes supérieures.

b/ Examens immunologiques

L'immunité humorale est normale (taux d'immunoglobulines, allohémagglutinines, synthèse d'anticorps après vaccination antidiphtérique et antitétanique).

Le nombre des lymphocytes circulants est normal (de 2 456 à 4 607/mm³), avec 6 % de petits lymphocytes. Il n'y a pas de réaction d'hypersensibilité retardée (l'histoplasmine, PPD, Candidine, SK-SD, DNCB). Il n'y a pas de réponse lymphocytaire à la PHA ni aux cellules allogéniques. 83,2 % des lymphocytes circulants sont porteurs d'immunoglobulines de membrane (IgG : 32,9 % ; IgM : 26,6 % ; IgA : 23,7 %) (témoin : 27,5 % ; 15,6 % ; 6,5 % ; 5,4 %).

c/ Greffe

L'enfant a reçu une greffe de thymus foetal qui provoque une diminution progressive du nombre des lymphocytes B dans le sang périphérique, parallèle à la restauration du nombre de lymphocytes T et de leur fonction.

OBSERVATIONS DE ROSE, LEVIN, GOLDSTEIN et LASTER (1974) (171)

(Observations n° 37, 38).

1. Ce nouveau-né de sexe féminin, pesant 2,310 kg, présente dès la première

heure de vie un tableau de détresse respiratoire et à partir du deuxième jour de vie des convulsions avec hypocalcémie. Le décès survient le quatrième jour de vie, à la suite d'une coagulopathie de consommation.

L'examen anatomique met en évidence une tétralogie de FALLOT et une absence du thymus et des parathyroïdes confirmée par l'examen microscopique de coupes sériées du cou.

2. Ce nourrisson, pesant à la naissance 2,840 kg, est porteur d'une cardiopathie congénitale cyanogène. Il a eu un bilan dans la période néonatale, puis est réhospitalisé à l'âge de 2 mois et à 3 mois pour une bronchopneumopathie. Lors de ce dernier épisode, la cyanose s'accroît et l'état respiratoire se détériore tandis que des convulsions apparaissent et qu'une hypocalcémie est découverte. L'enfant meurt quelques jours après.

L'examen anatomique montre une tétralogie de FALLOT et une artère coronaire unique ; l'absence du thymus et des parathyroïdes est confirmée par l'examen microscopique de coupes sériées du cou.

OBSERVATIONS DE JUSTUS et KOTTE (1974) (110)

(Observations n° 39, 40)

1. Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin qui présente au troisième jour de vie une crise convulsive, la calcémie étant normale, puis le quatrième jour une candidose cutanée. Au sixième mois il apparaît une diarrhée modérée et au septième une détérioration rapide de l'état général avec pneumopathie. Les réactions tuberculiniques sont négatives, alors que l'enfant a été vacciné à la naissance par le BCG. Il meurt à l'âge de sept mois et trois semaines.

L'examen anatomique montre une absence du thymus macroscopiquement et sur des coupes sériées du médiastin, mais il n'y a pas eu de coupes sériées de la région cervicale, la recherche des parathyroïdes n'est pas mentionnée.

2. Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin qui présente à l'âge de 6 mois des manifestations infectieuses diverses : laryngite, bronchite asthmatiforme, broncho-pneumonie, entérite, muguet buccal, parotidite, le tout s'accompagnant d'une atteinte importante de l'état général ; le décès survient à l'âge de 14 mois.

Au point de vue immunologique, la réponse lymphocytaire à la PHA n'est que de 20 % ; l'IDR à la tuberculine est négative de façon répétée, malgré un BCG à la naissance. Les dosages d'immunoglobulines sont normaux.

L'examen anatomique montre une absence du thymus sur les coupes du médiastin et du cou. Les parathyroïdes n'ont pu être examinées.

OBSERVATION DE ADKINS et GUSSEN (1974) (1)

(Observation n° 41)

Ce nourrisson pesant 3,200 kg à la naissance, présente un faciès parti-

culier avec micrognathie et oreilles petites et mal ourlées, une tétralogie de FALLOT et une hydronéphrose bilatérale. A l'âge de 6 jours un arrêt cardiaque survient, qui répond au massage cardiaque externe mais est suivi de convulsions et d'hypocalcémie. Une hypoparathyroïdie est détectée : le bilan immunitaire est normal, tant au point de vue de l'immunité humorale que de l'immunité cellulaire. Il présente une diarrhée, une infection urinaire et une pneumopathie qui répond au traitement. A l'âge de sept semaines, il est trouvé mort par ses parents.

L'examen anatomique montre une absence du thymus et des parathyroïdes, un arc aortique droit, une dilatation des voies urinaires et des anomalies de l'oreille moyenne et interne.

OBSERVATION DE SIEBER, DURIE, FULGINITI (1974) (182)

(Observation n° 42)

Ce nourrisson de sexe masculin est atteint de syndrome de Di George avec : un faciès caractéristique, une tétanie néonatale, une absence d'ombre thymique sur les radiographies, une quintalogie de FALLOT, un déficit en anticorps et un déficit de l'immunité cellulaire, mesurée in vitro avec les réponses aux mitogènes et les antigènes staphylococciques. Mais le nombre de lymphocytes formant des rosettes E avec les globules rouges de mouton reste bas. A l'âge de un an, la croissance et le taux de parathormone sont normaux. L'enfant n'a souffert que d'une otite moyenne récurrente et d'une pneumonie.

OBSERVATION DE JOSE, BARNES, ROSSITER, MYERS et FITZGERALD (1974) (109)

(Observation n° 43)

1/ Clinique

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, second jumeau dizygote, né à 37 semaines, pesant 2,200 kg. Son jumeau et ses trois autres frères et soeurs sont normaux et en vie. Il mange peu et grossit moins vite que son frère jumeau. Il est atteint à l'âge de 5 mois d'une candidose intestinale qui réagit à la mycostatine orale. A 19 mois, il se présente avec depuis trois mois une alternance de diarrhée et de constipation, une fièvre récurrente, une distension abdominale et un retard de croissance. Il a un faciès inhabituel, avec hypertélorisme, micrognathie et lèvres courtes. Sa taille est de 64 cm, son poids de 7,300 kg. Les examens radiologiques montrent une absence d'ombre thymique, une chondrodystrophie et un mégacolon. L'existence d'une infection respiratoire et la persistance de la candidose intestinale conduisent à des examens immunologiques.

2/ Examens immunologiques

L'immunité humorale est normale, comme le montrent les taux d'immunoglobulines sériques et le taux d'anticorps sériques contre le tétanos, la polio, l'échovirus, l'antistreptolysine.

Les tests cutanés à la Candidine, SK-SD, tricophyton et à l'antigène ourlien sont tous négatifs, de même que le test au DNCB. Les lymphocytes ne ré-

pondent pas à la PHA. Il est trouvé 56 % de lymphocytes B, mais aucun lymphocyte formant des rosettes avec les globules rouges de mouton. La calcémie et la phosphorémie sont normales.

3/ Greffes de thymus

Quatre thymus foetaux provenant d'avortements chirurgicaux pour raisons psychiatriques sont greffés pendant une période de six mois. Le premier thymus provient d'un foetus mâle de seize semaines et demi, il est greffé à l'âge de 24 mois et demi dans le muscle grand droit. A l'âge de 28 mois et demi, un deuxième thymus provenant d'un foetus femelle de 14 semaines est greffé dans le muscle grand droit, et un troisième provenant d'un foetus mâle de 15 semaines est injecté de façon profonde dans les muscles de la cuisse. A l'âge de 30 mois, un quatrième thymus provenant d'un foetus mâle de 12 semaines et demi est injecté dans les muscles de la cuisse. La deuxième greffe est réalisée au même endroit que la première, mais aucune cellule résiduelle ne peut être trouvée sur les prélèvements de tissus faits à ce niveau.

4/ Résultats (Tableau VII)

a/ Evolution clinique et immunologique après les première et quatrième greffes :

- Evolution immédiate :

Les première et quatrième greffes sont suivies d'un peu de fièvre pendant 7 à 10 jours, sans signe de localisation. Une amélioration de l'appétit et de l'activité se produit pendant 2 mois, avec un gain de poids et sans infection.

Une augmentation de la réponse à la PHA et l'apparition de cellules formant des rosettes E avec les globules rouges de mouton sont observées 54 heures après la première greffe et 36 heures après la quatrième greffe. La réponse à la PHA continue à augmenter pendant 6 semaines après la première et la quatrième greffe. Deux semaines après chacune de ces transplantations, l'hypersensibilité retardée aux antigènes et au DNCB sont positives et les cellules lymphocytaires qui répondent à la PHA, répondent également aux cellules allogéniques in vitro.

- A trois mois :

Trois mois après la première greffe, les parents notent une baisse de l'appétit et de l'activité, tandis que l'enfant est de plus en plus irritable, que l'abdomen se distend de nouveau et qu'une fièvre intermittente apparaît.

Les examens immunologiques montrent alors une négativation de toutes les réactions cutanées, une réponse à la PHA à 10 % de la normale et seulement 3 % de lymphocytes formant des rosettes E.

b/ Evolution clinique et immunologique après les deuxième et troisième greffes :

Les deuxième et troisième greffes sont faites deux jours successifs. La réponse clinique n'est pas aussi bonne que prévue : l'évolution se complique d'une importante infection des voies aériennes supérieures et d'une otite moyenne qui dure six semaines. La réponse à la PHA descend en-dessous de la normale en deux mois et s'accompagne d'une détérioration de l'état clinique, avec réapparition d'une anémie hypochrome.

c/ Evolution six mois après la greffe

Six mois après la quatrième greffe, la guérison clinique se poursuit. Les tests cutanés sont normaux avec une réponse à la PHA et le nombre de cellules formant des rosettes entre 50 et 70 % des témoins normaux.

L'évolution ultérieure n'est pas connue.

Résultats	Grefe I		Grefe II-III		Grefe IV	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
H . S . R . (mm induration à 48 h.)						
Candida	0	5	0	3	0	6
SK-SD	0	11	0	5	2	15
DNCB	0	+	0	±	0	++
Lymphocytes/mm ³	1 050	2 100	980	1 050	1 100	2 560
Cellules formant des rosettes avec GR mouton						
Malade	0	23 %	0,2 %	12 %	0,1 %	32 %
Témoin	43 %	39 %	56 %	48 %	51 %	46 %
Micro-PHA [*]						
Malade	460	4 200			580	8 600
Témoin	13 000	11 000			13 600	9 100
Dose réponse ^{**} PHA						
Malade	180	9 000	320	4 200	930	27 000
Témoin	35 000	35 000	42 000	39 000	31 600	28 000

Tableau VII - Réponse de l'immunité cellulaire avec greffes de thymus foetal. Examens pratiqués environ deux semaines avant et trois semaines après chaque greffe.

* Réponse à la PHA du sang complet exprimée par le compte par minute de thymide tritiée incorporée par des échantillons provenant du malade et d'un témoin.

** Réponse à la PHA des cellules lymphoïdes isolées.

OBSERVATION DE BLACK, SPANIER et KOHUT (1975) (24)

(Observation n° 44)

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin malformé décédé le jour de sa naissance de difficultés respiratoires. Elle présente un faciès particulier avec hypertélorisme une bouche de poisson, des oreilles bas implantées et malformées, sans méat auditif externe, le cou est court.

L'examen anatomique montre un petit nodule thymique latéro oesophagien au niveau du cartilage cricoïde, contenant des corpuscules de HASSAL et une inclusion de tissu parathyroïdien. Il y a des anomalies de l'oreille interne, moyenne et externe, avec absence de la fenêtré ovale, des osselets et une atrésie du conduit auditif externe des deux côtés, de multiples hémivertèbres thoraciques, huit côtes à gauche neuf à droite.

OBSERVATION DE NEZELOF, SATGE, LAVAUD et LESEC (1975) (145, 93)

(Observation n° 45)

Ce nouveau-né de sexe masculin pesant 2,500 kg à la naissance, présente une cardiopathie congénitale avec convulsions et hypocalcémie dès le premier jour de vie. Une exsanguino transfusion est réalisée à l'âge de 4 jours, pour un syndrome hémorragique avec anomalies de la crase sanguine. Dix jours après, le taux de lymphocytes formant des rosettes avec hématies de mouton, est à 12 % (témoin 70 %), le test de prolifération lymphoblastique en présence de PHA est pratiquement normal, l'IDR à la PHA négative. L'état respiratoire de l'enfant s'aggrave et entraîne la mort au terme d'une vie de 27 jours.

L'examen anatomique met en évidence l'absence du thymus et des parathyroïdes, confirmée par des coupes sériées du médiastin et du cou, une malformation cardio-vasculaire, un tronc artériel commun, une CIA, une CIV et un retour veineux droit anormal ; le tissu lymphoïde périphérique est peu développé, abrite de petits follicules primaires et montre une hyperplasie histiocytaire nette associée à une infiltration cellulaire polymorphe exprimant peut-être une réaction du greffon contre l'hôte.

OBSERVATION DE CHEN, CLAWSON, YUNIS et KERSEY (1975) (32)

(Observation n° 46)

a/ Clinique

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin pesant à la naissance 3,300 kg, qui, à l'âge de sept semaines, présente une érythrodermie et une desquamation de la peau, avec hépatomégalie, splénomégalie et des adénopathies. On ne peut voir d'ombre thymique sur les radiographies du thorax. Les tests cutanés à la Candidine et à la PPD sont négatifs. L'immunisation contre le tétanos, la diphtérie et la polysaccharide pneumococcique provoque un doublement des taux d'anticorps spécifiques circulants. Des biopsies de peau, de ganglion axillaire et de foie montrent la présence de granulomes faits de cellules géantes et d'histiocytes ainsi que des éosinophiles qui sont également en nombre accru sur la biopsie de moëlle.

le, sans formation granulomateuse. Les lésions cutanées guérissent en deux semaines avec l'application locale de corticoïdes. Aucun traitement spécifique n'est donné jusqu'à l'âge de 21 semaines, où il reçoit une dose unique de gammaglobulines. Pendant ce temps, il a présenté une diarrhée sévère et le retard de taille devient apparent. A partir de la vingt-septième semaine, il reçoit 80 cc de plasma maternel irradié chaque semaine. Il présente une pneumonie à pneumocystis carinii et décède à l'âge de 38 semaines d'une septicémie à staphylocoques.

b/ Examens immunologiques

Les concentrations sériques en IgA et IgG sont très basses, sauf après les transfusions de plasma. Les lymphocytes circulants, en nombre excessif jusqu'à la vingt-septième semaine diminuent ensuite ainsi que le taux de lymphocytes T formant des rosettes avec des globules rouges de mouton. La réponse à la PHA est normale à 12 semaines, mais diminuée à 32 semaines. Des cultures mixtes de leucocytes sont pratiquées, elles montrent qu'à l'âge de douze semaines, les cellules du malade répondent très peu à celles de la mère, du père et d'un témoin non apparenté. De plus, les cellules du malade sont incapables de stimuler celles de la mère, du père ou du témoin. A l'âge de 32 semaines, les cellules du malade sont incapables de répondre à celles de la mère et du témoin, mais elles sont capables de stimuler les cellules de la mère et du témoin.

c/ Examen anatomique

Il montre l'absence du thymus sur l'examen microscopique de coupes sériées du médiastin et du cou, l'existence d'une glande parathyroïde de structure normale à l'intérieur de la thyroïde. L'examen microscopique des ganglions lymphatiques est très différent de celui obtenu par biopsie. Leur architecture est totalement modifiée avec des agrégats nodulaires de fibroblastes, de lymphocytes et de quelques cellules plasmatiques et histiocytaires ; les cellules géantes sont absentes et les lymphocytes sont en nombre très diminué.

OBSERVATION DE TOURAINE, TOURAINE, DUTRUGE, GILLY, COLON et GILLY (1975)

(33, 57, 199)

(Observation n° 47)

Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin, né à 38 semaines de grossesse, dont la mère, cousine germaine du père, a eu au deuxième mois un contact de rubéole et a reçu une injection de gamma-globulines. Les anomalies suivantes sont constatées : un faciès typique, une tétralogie de FALLOT, un double arc aortique avec compression oesophagienne et peu après la naissance, une anémie qui conduit à deux transfusions de sang non irradié, sans incident. Des signes infectieux sont notés : peu de temps après la naissance une bronchite et à l'âge de deux mois, une pneumonie. L'enfant présente à l'âge de un mois une tétanie hypocalcémique en rapport avec une hypoparathyroïdie. A l'âge de trois mois et demi, la cardiopathie est opérée, le chirurgien ne trouve aucune trace de thymus dans le thorax. Le lendemain, l'enfant présente un arrêt cardiaque avec dégâts cérébraux qui entraînent la mort un jour plus tard.

Les examens immunologiques montrent :

- des taux d'immunoglobulines sériques normaux ;
- des lymphocytes circulants en nombre normal ;

- les lymphocytes T un peu abaissés (46 % de lymphocytes avec phénotype HTLA⁺, 24 % à 28 % de lymphocytes formant des rosettes avec les globules rouges de mouton) ;
- un taux abaissé de facteur thymique : 1/4 ;
- une réponse lymphocytaire in vitro à la PHA, à la Con A et au PWM à peu près normale ;
- la présence de précurseurs de lymphocytes T dans la moëlle osseuse.

L'examen anatomique avec examen microscopique de coupes sériées du médiastin et du cou confirme l'absence de parathyroïdes, mais permet d'affirmer la présence d'un petit thymus de 7 x 3 mm. L'examen histologique montre la présence de corpuscules de Hassal et des lymphocytes.

OBSERVATIONS DE POMPIDOU (1975) (157)

(Observations n° 48 et 49)

1. Ce nouveau-né de sexe féminin sans anomalie du faciès présente un accès de cyanose avec collapsus et défaillance cardio-vasculaire au septième jour de vie, responsable du décès à l'âge de 10 jours. La calcémie est entre 80 et 90 mg/l, malgré des apports de calcium supplémentaires.

L'examen anatomique met en évidence : une large communication inter ventriculaire, une interruption de la crosse aortique et une absence de thymus et de parathyroïdes confirmée par l'examen de coupes sériées du cou et du médiastin.

2. Ce nouveau-né de sexe féminin au faciès normal, constitue dès le premier jour de vie un tableau de défaillance cardiaque. La radiographie thoracique objective une cardiomégalie, l'angiocardigraphie une interruption de la crosse aortique. La calcémie est entre 80 et 90 mg/l et le décès survient à l'âge de 7 jours dans un tableau de crises convulsives subintrantes.

L'examen anatomique montre l'absence du thymus et des parathyroïdes confirmée par l'examen de coupes sériées du cou et du médiastin, une interruption de la crosse aortique et une communication interventriculaire.

OBSERVATIONS DE GRISCELLI et DIEBOLD (1976) (93)

(Observations n° 50, 51, 52).

(La première observation publiée par GRISCELLI et DIEBOLD est celle publiée en 1975 par C. NEZELOF et coll. (145), rapportée plus haut).

2. Régis B...

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin pesant 3,420 kg à la naissance, porteur d'une cardiopathie congénitale avec tronc commun. La calcémie au 7^e jour de vie est à 54 mg/l, sans traduction clinique, elle conduit à un traitement par calcium et parathormone. Au cours de l'intervention chirurgicale pour le tronc commun, l'exploration de la loge thymique permet de constater l'absen-

ce de thymus en place. L'enfant reçoit alors des transfusions de sang irradié, mais il reçoit auparavant une transfusion de sang non irradié. L'hypocalcémie récidive à l'arrêt du traitement. Une broncho-pneumonie avec septicémie à KLEBSIELLA est responsable du décès à l'âge de 25 jours.

Au point de vue immunologique, les lymphocytes circulants sont en nombre normal (4 500 à 5 000/mm³), mais la capacité de prolifération en présence de mitogènes est diminuée.

L'examen anatomique permet la découverte d'un thymus ectopique de petite taille, au niveau du cartilage thyroïde, constitué de deux masses séparées et situées en arrière des carotides. L'étude histologique du thymus montre une corticale hypoplasique, mais la présence de nombreux corpuscules de Hassal. Les zones thymo-dépendantes des ganglions et la pulpe blanche de la rate sont hypoplasiques, le cortex superficiel des ganglions contient des follicules primaires, mais aucun centre germinatif. Les coupes sériées objectivent l'existence d'une parathyroïde unique proche d'un des vestiges thymiques.

3. Gaëlle L'H...

Ce nouveau-né de sexe féminin, pesant 3,440 kg à la naissance, présente un syndrome malformatif associant une fente palatine postérieure, une paralysie faciale droite, une implantation basse et asymétrique des oreilles et une micrognathie. Au huitième jour de vie, l'existence de trémulations fait découvrir une hypocalcémie à 50 mg/l et une hyperphosphorémie. Il n'y a pas d'ombre thymique radiologiquement décelable. Une septicémie à staphylocoques aureus puis une méningite à Klebsiella, qui entraînent la mort à l'âge de six semaines.

Au point de vue immunologique, les lymphocytes circulants sont diminués à 1 200 - 6 000/mm³, ainsi que la réponse aux mitogènes. L'IDR à la PHA est négative, le taux de lymphocytes formant des rosettes E avec les globules rouges de mouton est de 5 à 9 %, il n'y a pas d'allohémagglutinines anti B.

L'examen anatomique permet de découvrir un reliquat thymique paraoesophagien et rétrothyroïdien, contenant des corpuscules de Hassal. De nombreux petits vestiges parathyroïdiens sont retrouvés. La pulpe blanche de la rate et le cortex profond des ganglions sont hypoplasiques, les follicules primaires sont présents dans le cortex superficiel des ganglions, mais il n'est retrouvé aucun centre germinatif.

4. Pedro C...

a/ Clinique

Ce nourrisson de sexe masculin pesant 2,900 kg à la naissance, présente une cardiopathie congénitale cyanogène. Une hypocalcémie à 56 mg/l est découverte, elle persiste sous traitement calcique, avec apparition de convulsions qui justifient une injection de parathormone. Il n'y a pas d'opacité thymique visible sur les radiographies du thorax.

b/ Examens immunologiques

Des examens immunologiques sont faits quatre jours après une transfusion de sang frais. Ils montrent des lymphocytes circulants variant entre 2 400 et 6 200/mm³, une diminution nette de la réponse aux mitogènes ; l'IDR à la PHA est négative, le taux de lymphocytes formant des rosettes E avec les hématies de mouton est à 3 %, le taux de lymphocytes B à 52 %.

c/ Traitement

L'enfant est alors traité par la thymosine (fraction V d'extrait de thymus de veau préparée par A. GOLDSTEIN), à raison de 2 mg/kg/j pendant six jours.

Au cours de ce traitement survient une septicémie à *Klebsiella*. L'étude immunologique montre une correction passagère des désordres immunologiques : la réponse aux mitogènes augmente notablement, l'IDR à la PHA se positive, le taux de lymphocytes formant des rosettes E passe de 3 % à 49 % ; tandis que le taux de lymphocytes B diminue. Une deuxième cure de thymosine, puis une troisième entraînent une correction partielle et passagère du nombre de cellules T et des fonctions cellulaires. L'enfant décède subitement à l'âge de 6 mois, alors qu'est envisagée une cure chirurgicale de sa malformation cardiaque.

d/ Examen anatomique

L'étude anatomique montre 3 vestiges thymiques, l'un à droite du pharynx, l'autre latéro-oesophagien gauche, plaqué contre la carotide gauche au niveau du cartilage thyroïde, le troisième dans le prélèvement en bloc des ganglions médiastinaux. Le tissu thymique est de structure normale. Une seule parathyroïde est trouvée. Il n'a pas d'hypoplasie du cortex profond des ganglions ni de la pulpe blanche de la rate, il y a des centres germinatifs au sein des corpuscules de Malpighi. L'enfant présente une cardiopathie complexe avec C.I.V., dextroposition de l'aorte, une artère pulmonaire hypoplasique et un canal artériel perméable.

OBSERVATIONS DE PABST, WRIGHT, LE RICHE et STIEHM (1976) (149)

(Observations n° 53, 54)

1. Ce nouveau-né de sexe masculin, pesant à la naissance 3,200 kg, présente une cardiopathie congénitale cyanogène et un faciès particulier avec micrognathie, oreilles petites et malformées, philtrum court. Les examens montrent une protéinurie avec leucocyturie, l'U.I.V. met en évidence un méga-uretère bilatéral. Au huitième jour de vie un arrêt cardiaque survient, transitoire grâce à la réanimation, il est suivi de convulsions. La calcémie est à 56 mg/l. L'enfant présente à l'âge de 25 jours un infiltrat pulmonaire par fausse route alimentaire, dont il guérit grâce au traitement. Il meurt subitement à l'âge de 52 jours.

L'étude immunologique est réalisée à partir du 15^e jour de vie : les lymphocytes circulants varient de 1 070 à 14 744/mm³, et répondent normalement à la PHA in vitro. L'intradermo réaction à la PHA est positive.

L'examen anatomique avec coupes sériées du cou et du médiastin ne montre ni thymus ni parathyroïdes. L'enfant présente une tétralogie de Fallot, un arc aortique droit, un foramen ovale perméable, une dilatation de l'appareil urinaire. L'examen des ganglions montre une diminution des cellules lymphoïdes dans l'aire corticale profonde.

2. Ce nourrisson de sexe masculin, pesant 2,890 kg à la naissance, présente une cardiopathie congénitale cyanogène. A l'âge de 45 jours, une crise convulsive avec hypocalcémie à 60 mg/l est notée. Deux thoracotomies sont réalisées pour sa cardiopathie. Le chirurgien constate chaque fois l'absence de thymus. L'hypocalcémie persiste malgré un traitement calcique et de la vitamine D. A l'âge de 7 mois, il présente de nouvelles convulsions. Il est à nouveau hospitalisé à l'âge de 8 mois et meurt trois mois plus tard chez lui lors d'une gastro-entérite apparemment modérée.

L'exploration immunologique est réalisée à l'âge de 35 jours. Le compte de lymphocytes circulants varie de 6 000 à 14 000/mm³, ceux-ci répondent normalement à la PHA. Le test au DNCB est négatif à l'âge de 45 jours. Une greffe cutanée est rejetée en vingt jours.

L'examen anatomique avec coupes sérieées du cou et du médiastin prélevés en bloc ne montre pas de parathyro ides, mais un thymus de 2 x 2 mm est trouvé dans le médiastin supérieur, d'apparence histologique normale. Ganglions et rate ont une histologie normale. L'enfant présente d'autre part une sténose de l'orifice pulmonaire avec hypertrophie et dilatation des cavités droites, une C.I.V. et une aorte à cheval.

8	F							+				10 j	"infection"	A	2 H	atrésie oesoph. art. ss clav. D.
9	M	3,150	8 j	tétanie				+	+	N	S	16 ml/2	infection	A	A	arc aortique D néphrocalcinose
10	F	2,770	1 j	tétanie				+	-			45 j	infection pulmonaire	A	A	néphrocalcinose
11	M	4,100	1 j	convulsion				+	+			6 m	déf. card.	A	A	tétr. Fallot néphrocalcinose
12	M	3,130	3 j	tétanie				+	+	N	P	V				
13	M	3,770	12 j	convulsion				+	+	N	S	V				
14	F	3,400	6 j	convulsion				+	+			12 j		HE	1H	tétr. Fallot
15	M	2,124						+	-			4 j		A	A	tétr. Fallot atrésie oesoph. canal artériel abs. isthme thy.
16	M	0,700		mort-né									mort-né	A		hémicardie anencéphalie abs. poumon, foie, rate, oesoph., estomac, bras, rotule, 1 surrénale
17	F												foetus	A		abs. cerveau, foie, rate, coeur, pancréas, surrénales

26	F	3,300	5 j	trémulations	+	+	N	S	12 s	inf. pulm.	A	A	
27	M		10 j	convulsion					4 m		A	A	
28	F		2 a	vaccin	+		N	P	V				
29	M			tétanie néonat.	+	+		P	V				truncus arteriosus
30	F			tétanie néonat.	+	+		P	V				arc aortique ligament art. G.
31	F			tétanie néonat.	+	+		P	V				arc aortique
32	M			tétanie néonat.	+	+		N	V				tétr. Fallot hydronéphrose
33	M			tétanie néonat.	+	+		P	V				sténose pulm.
34	M			tétanie néonat.	+	-		P	V				arc aortique anosmie
35				tétanie néonat.	+	+		N	9 a	nécrose hépatique	A	A	tétr. Fallot
36	M		1 m	cyanose	+	+	N	S	V				
37	F	2,310	1 j	convulsion	+				4 j	coagulopat.	A	A	tétr. Fallot
38	M	2,840		cardiopathie cyanogène	+				3 m	dét. resp.	A	A	tétr. Fallot art. coronaire unique
39	F		3 j	convulsion	-		P	P	7ml/2		A		

49	F		1 j	déf. card.	+	-				7 j	convulsion	A	A	interruption de la crosse aort. C.I.V.
50	M	3,450	7 j	hypocalcémie	+			P		25 j	septicémie	HE	1E	tronc artériel commun
51	F	3,440	8 j	trémulations	+	+		N	S	6 s	méningite	HE	E	fente palatine post. paralysie VII D.
52	M	2,900	1 j	cyanose	+			N	S	6 m	thromboses pulmonaires	HE	1E	aorte à droite, C.I.V. art. pulm. hypopl. canal artériel
53	M	3,200	1 j	cyanose	+	+		N	N	52 j	mort subite	A	A	tétr. Fallot C.I.A. arc aortique megauretère
54	M	2,890	45 j	convulsion	+				N	11 m		H	A	tétr. Fallot
S.P.	M	3,050	3 j	convulsion	+	+		N	P	V				

LEGENDE : Sexe : M = masculin
F = féminin

Ages : j = jours
s = semaines
m = mois
a = ans

Immunité : N = normal
P = déficit partiel
S = déficit sévère

Thymus et
Parathyroïdes : A = absence
H = hypoplasie
E = ectopie

ETUDE SYNTHETIQUE

EMBRYOLOGIE

L'absence congénitale du thymus et des parathyroïdes est expliquée par tous les auteurs par un trouble du développement embryonnaire, au niveau des 3^e et 4^e fentes branchiales. En effet, le thymus comme les parathyroïdes dérivent tous deux des 3^e et 4^e fentes branchiales entoblastiques, la 3^e fente fournissant par son bord ventral l'ébauche principale du thymus, paire et symétrique, et par son bord dorsal la parathyroïde inférieure (183). La 4^e fente entoblastique donne elle aussi une ébauche thymique qui, chez l'homme, est destinée à régresser, ainsi qu'une ébauche thyroïdienne latérale (189), et par son bord dorsal la parathyroïde supérieure. La formation de ces ébauches intervient vers la 4^e semaine de développement intra-utérin (128).

L'absence de développement du thymus s'accompagne donc fréquemment d'une absence de développement des parathyroïdes, mais aussi d'anomalies d'organes dont l'origine est voisine, en particulier la thyroïde, les arcs aortiques, l'oesophage et l'appareil auditif.

ETIOLOGIE

L'étiologie exacte du syndrome de DI GEORGE, malformation embryopathique complexe des 3^e et 4^e poches branchiales, n'est pas connue. Des facteurs divers, infectieux, métaboliques ou pharmacologiques chez la mère peuvent affecter le développement foetal. Jusqu'à présent, on n'a pas pu déterminer les facteurs en cause dans les différentes observations. Certains auteurs (71) pensent que le virus de la rubéole pourrait être un des facteurs étiologiques en cause, et un contact rubéoleux a été retrouvé au 2^e mois de grossesse dans une observation de la littérature (199). Cependant la nature de ces facteurs compterait moins que le moment de leur application. La chronologie du développement embryonnaire permet de situer approximativement la date à laquelle se produit l'atteinte lésionnelle qui vient perturber le développement des 3^e et 4^e poches branchiales vers la 6^e semaine de vie embryonnaire. On peut noter à ce propos que dans le cas de notre observation, ainsi que dans 3 autres cas de la littérature (98, 144, 199), la mère aurait présenté au cours du premier trimestre de la grossesse un épisode infectieux.

Par ailleurs, bien qu'il existe une race de souris, les souris NUDE, chez lesquelles l'absence de thymus obéit aux lois de l'hérédité autosomique récessive (214), il n'existe aucune preuve formelle en faveur de la nature génétique de cette affection chez l'homme (80). Cependant, les garçons sont un peu plus souvent atteints que les filles (62 % - 38 %). D'autre part les cas de STEELE (185) concernent une mère et ses deux enfants de pères différents, les cas de JUSTUS (110) appartiennent à la même fratrie, le cas de GILLY (33) est issu de cousins germains. Dans notre observation, une enquête génétique soigneuse a été effectuée (Dr CRESSENS, Pr GUIBAUD), mais elle n'a donné aucun résultat.

P H Y S I O - P A T H O L O G I E

L'absence congénitale du thymus est l'équivalent humain de la thymectomie néonatale chez l'animal. Les études immunologiques de ces enfants et les résultats thérapeutiques obtenus ont montré clairement le rôle central du thymus dans le développement de l'immunité cellulaire. En effet, le thymus a un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T.

Les cellules souches de la lignée sont présentes dans la moëlle osseuse (199), d'où elles gagnent par voie sanguine la corticale thymique. Elles prolifèrent rapidement dans le micro environnement inducteur thymique, constitué par le réticulum endothélial, qui exerce son influence par l'intermédiaire de facteurs solubles, dont la "thymosine" (42). Durant cette phase, les cellules acquièrent les déterminants antigéniques de membrane caractéristiques des lymphocytes T. Dans tous les cas, in vivo comme in vitro les mêmes stades de différenciation des lymphocytes T se succèdent, antigènes de différenciation, formation de rosettes E, réponse aux mitogènes ou aux cellules allogéniques selon deux voies de différenciation divergentes (201).

Les lymphocytes T nouvellement formés gagnent par voie sanguine les aires thymo dépendantes des organes lymphoïdes.

En cas d'aplasie thymique, les cellules souches sont présentes dans la moëlle osseuse (199), mais l'absence de thymus bloque leur différenciation en lymphocytes T. D'autre part le taux de thymosine dans le sérum est très abaissé. La greffe de thymus ou les injections d'extraits thymiques augmentent le taux de thymosine sanguine et permettent à cette différenciation de se produire et on voit apparaître dans le sang un nombre accru de lymphocytes T, d'abord HTLA⁺, puis formant des rosettes E avec les globules rouges de mouton, comme le met en évidence notre observation.

Dans plusieurs observations (n° 35, 41, 53), l'immunité cellulaire est normale bien qu'aucune trace de thymus n'ait été trouvée à l'autopsie. Cela peut être expliqué (149) :

- soit par un défaut dans la recherche de thymus post-mortem, mais dans au moins une des observations en cause (n° 53), les recherches ont été soigneuses avec examen microscopique de coupes sériées du cou et du médiastin ;

- soit par le passage transplacentaire de lymphocytes maternels, en quantité suffisante pour produire un certain degré d'immunité cellulaire ; mais dans ce cas, il aurait dû se produire une GVHR, ce qui ne s'est pas produit dans les observations en cause ;

- soit par le passage transplacentaire de thymosine provenant de la mère. Chez des souris thymectomisées avant la naissance, on observe après une grossesse une restauration de l'immunité cellulaire, ce qui est expliqué par le passage transplacentaire de thymosine provenant du fœtus (147).

ETUDE CLINIQUE

A la lumière des observations recueillies dans la littérature et rapportées précédemment, nous pouvons faire une description clinique du syndrome de DI GEORGE. Les enfants décrits porteurs du syndrome présentent :

- une absence ou une hypoplasie du thymus,
- une absence ou une hypoplasie des parathyroïdes,
- inconstamment des malformations associées, en particulier cardiovasculaire et du faciès.

I - SIGNES REVELATEURS

A - EN PERIODE NEONATALE

La maladie se révèle le plus souvent pendant cette période (32 cas sur 39, soit 82 %, répartis ainsi :

- le premier jour 11 cas, soit 28,2 %
- avant huit jours 10 cas, soit 25,6 %
- entre 8 et 15 jours ... 8 cas, soit 20,5 %
- entre 15 et 30 jours .. 3 cas, soit 7,7 %

Le mode de début se fait :

1. Le plus souvent (32 cas sur 42, soit 76,2 %) par des manifestations en rapport avec l'hypocalcémie et qui peuvent être diverses :

- Les crises de tétanie (14 cas sur 32 soit 43,7 %) semblent les plus fréquentes, mais il est probable que plusieurs auteurs ont utilisé ce nom pour des manifestations hypocalcémiques en général ;

- Les crises convulsives (12 cas sur 32, soit 37,5 %) semblent donc en fait les manifestations les plus fréquemment retrouvées ;

- Les signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire, se traduisant par des trémulations des extrémités, des réflexes ostéotendineux vifs, des troubles du tonus, éventuellement un signe de CHVOSTEK ou de TROUSSEAU peuvent être les premières manifestations de l'hypoparathyroïdie (4 cas sur 32, soit 12,5 %) ;

- celle-ci n'est parfois révélée (2 cas) que par un dosage systématique de la calcémie.

ETUDE RADIOLOGIQUE

L'étude radiologique peut montrer plusieurs choses :

1. L'absence de thymus visible, qui est très difficile à affirmer et se traduit par un médiastin très étroit et de profil une vacuité de l'aire rétro-sternale (112). Il faut s'aider de plusieurs incidences, voire d'un pneumomédiastin, mais si la présence d'une ombre thymique normale exclut à priori le diagnostic, son absence n'est qu'un argument supplémentaire dans le contexte clinique. Il faut faire des radiographies répétées, car le thymus peut involuer rapidement en présence d'une infection, d'une fièvre ou d'une corticothérapie, mais après la disparition de ces agressions, on assiste à un rapide "regrossissement" de ce thymus (112). D'autre part, il peut exister une fausse image thymique, liée à une malformation des gros vaisseaux de la base (93).

2. L'hypoparathyroïdie peut se traduire radiologiquement par :

- au niveau du crâne, des calcifications périventriculaires des noyaux gris centraux ;
- au niveau des os longs :
 - . un aspect lamellaire du périoste
 - . un épaississement et une densification des corticales
 - . des bandes métaphysaires.

3. Les malformations cardiovasculaires peuvent être précisées par des radiographies et éventuellement des artériographies. Il peut s'agir :

- d'anomalies des arcs aortiques (10 cas, soit 18 %) ;
- d'anomalies des artères sous-clavières (2 cas soit 3,6 %)
- d'une tétralogie de Fallot (10 cas, soit 18 %) ou un ou plusieurs de ses éléments :
 - . sténose pulmonaire (4 cas, soit 7,2 %)
 - . aorte à cheval (1 cas)
 - . C.I.V. (9 cas, soit 16,4 %)
- d'une C.I.A. (3 cas, soit 5,4 %)
- d'une transposition des gros vaisseaux (1 cas)
- d'un canal artériel perméable (4 cas, soit 7,2 %)
- d'un troncus artériosus (6 cas, soit 10,9 %)
- d'une artère coronaire unique (1 cas)
- d'une oblitération de la crosse aortique (3 cas, soit 5,4 %)
- d'un retour veineux cave anormal (1 cas).

4. Les radiographies peuvent mettre en évidence d'autres malformations :

- malformations des voies urinaires (3 cas, soit 5,4 %)

- . mégauretère
- . hydronéphrose
- atrésie de l'oesophage (2 cas, soit 3,6 %)
- chondrodystrophie (1 cas)
- mégacolon (1 cas)

ou des conséquences de la maladie :

- pneumopathies
- néphrocalcinose.

ETUDE BIOLOGIQUE

I - HYPOPARATHYROIDIE

1. Dans le sang :

- la calcémie est basse, souvent inférieure à 65 mg/l ;
- la phosphorémie est élevée, souvent supérieure à 70 mg/l ;
- les phosphatases alcalines sont normales ;
- la parathormone est très abaissée, dans les deux cas où elle a été dosée.

2. Dans les urines :

- calcémie et phosphaturie sont très basses (ce qui n'est pas le cas dans notre observation pour la phosphaturie).

3. Le test à la parathormone :

Il consiste en l'injection de PTH Lilly (dosée à 100 USP/ml), à la dose unique de 200 U USP/m² de surface corporelle, ou en un test prolongé plusieurs jours, à la dose de 100 USP/m²/injection. Il se produit une augmentation franche de la phosphaturie, et une normalisation de la calcémie, puis de la phosphorémie.

II - IMMUNITE HUMORALE

1 - Méthodes d'exploration

a/ *Exploration statique :*

Cinq examens sont nécessaires :

- Electrophorèse des protéines sériques. Elle détermine le taux global de gammaglobulines.

- L'immunoélectrophorèse permet de déterminer de façon semi-quantitative, les taux respectifs d'IgA, IgM, IgG.

- Le dosage pondéral des immunoglobulines est à interpréter en fonction

de l'âge. On rappelle les valeurs normales (20) :

A g e	IgG mg/100 ml	IgA mg/100 ml	IgM mg/100 ml
Nouveau-né	1 031 $\pm$ 200	2 $\pm$ 3	11 $\pm$ 5
1 à 3 mois	430 $\pm$ 119	11 $\pm$ 7	30 $\pm$ 11
4 à 6 mois	427 $\pm$ 186	28 $\pm$ 18	43 $\pm$ 17
7 à 12 mois	661 $\pm$ 219	37 $\pm$ 18	54 $\pm$ 23
13 à 24 mois	762 $\pm$ 209	50 $\pm$ 24	58 $\pm$ 23
25 à 36 mois	892 $\pm$ 183	71 $\pm$ 37	61 $\pm$ 19
3 à 5 ans	929 $\pm$ 228	93 $\pm$ 27	56 $\pm$ 18
6 à 8 ans	923 $\pm$ 256	124 $\pm$ 45	65 $\pm$ 25
Adulte	1 158 $\pm$ 305	200 $\pm$ 61	99 $\pm$ 27

- Le dosage des allohémagglutinines des groupes sanguins A, B, O, qui nulles à la naissance, s'élèvent progressivement ; elles sont de nature IgM.

- La détermination des lymphocytes B sanguins :

. par immunofluorescence de membrane (42, 39, 92) à l'aide d'anti-sérum monospécifique anti-alpha (IgA), anti-mû (IgM), anti-gamma (IgG), ou anti-delta (IgD), anti-kappa et anti-lambda, qui détectent les immunoglobulines de surface sur les cellules B.

. par immunofluorescence ou cytotoxicité à l'aide d'un hétéro anti-sérum anti cellule B, qui détecte toutes les populations B (normal : 10 - 32 %)

. on doit s'assurer qu'il s'agit bien de lymphocytes B et non de monocytes qui possèdent des récepteurs pour les immunoglobulines.

b/ Exploration dynamique :

On étudie la capacité de synthèse des lymphocytes (lymphocytes B), en anticorps en dosant les anticorps sériques correspondant avant et après une stimulation avec des vaccins tués antitétanique, antidiphtérique, antipolio, anticoquelucheux, ou antityphoïdique. On rappelle le danger des vaccinations à germes vivants, ainsi que des transfusions de sang non déleucocyté non irradié.

2 - Résultats

- Le taux sérique des immunoglobulines est le plus souvent à peu près normal, mais dans quelques cas il est diminué (n° 45, 19, 42, 46) ;

- Les isohémagglutinines de groupe sanguin sont en général présentes, sauf dans deux cas (n° 25, 47) ;

- La synthèse d'anticorps après vaccination est classiquement absente (53, 72) mais parfois elle est présente. On peut supposer qu'il s'agit dans ces

cas-là d'un syndrome de DI GEORGE partiel ;

- La détermination des lymphocytes B du sang périphérique montre une augmentation notable de la proportion de ces cellules, compensant le déficit en lymphocytes T (n° 36, 43, 47, 51, 52, notre observation) :

. fixation de gammaglobulines agrégées, pour détecter le récepteur F. C. des gammaglobulines sur la membrane des cellules B (normale : 15 à 25 %) ;

. formation des rosettes E.A.C. (E érythrocytes sensibilisés par un anticorps A en présence de complément C), qui détecte le récepteur du troisième composé du complément sur la membrane des lymphocytes B (normale : 8 à 20 %).

III - IMMUNITE CELLULAIRE

A - Méthodes d'exploration

1. Etude des lymphocytes T

Elle comprend :

a/ *la numération des lymphocytes en chiffres absolus, et en particulier des petits lymphocytes (213), établie sur plusieurs jours ou semaines ;*

b/ *les tests d'hypersensibilité retardée :*

- Intra Dermo Réactions à certains antigènes (tuberculine, candidine, varidase, streptokinase, streptodornase, etc...) (191). Des réactions positives signifient que l'hypersensibilité retardée est normale, mais leur négativité, surtout chez le nourrisson, n'a aucune valeur, l'organisme n'ayant pas encore eu l'occasion d'être sensibilisé par l'antigène correspondant. D'où l'intérêt du test intradermique à la PHA (10 à 100 µg/ml) qui donne une bonne corrélation test cutané et réponse proliférative in vitro. La lecture se fait au bout de 24 heures.

- Tests cutanés dynamiques étudiant la réponse à une sensibilisation cutanée induite par des corps chimiques tels que le dinitrochlorobenzène (DNCB) ou le dinitrofluorobenzène (DNFB). Chez le sujet sain, ces corps font apparaître 15 jours à 1 mois après une première application un état de sensibilisation retardée qui sera vérifiée par une deuxième application du produit. Les inconvénients sont :

. le délai important

. l'existence de quelques sujets normaux ayant une réaction négative au DNCB ou au DNFB. Réaction qui se positive ultérieurement.

- L'étude de la tolérance d'une homogreffe cutanée : normalement, une homogreffe cutanée est rejetée en 10 à 12 jours ; ce temps est allongé en cas de déficit de l'hypersensibilité retardée.

c/ *étude quantitative des lymphocytes T :*

- La détermination quantitative des cellules T in vitro, soit en étudiant leur capacité de former des rosettes E avec des globules rouges de mouton, soit en recherchant la présence à leur surface d'antigènes spécifiques reconnus par des antisérum anti H.T.L.A.⁺. Les résultats fournis par les deux méthodes sont généralement concordants entre 50 et 75 % ;

- dans la moëlle osseuse, il est possible de détecter la présence de précurseurs des lymphocytes T et leur capacité à subir les premiers stades de différenciation sous l'influence de facteurs thymiques qui provoquent, après incubation in vitro, l'apparition à la surface de ces cellules des antigènes H.T.L.A.⁺ (199).

d/ étude fonctionnelle des lymphocytes T :

- La prolifération lymphoblastique en présence d'antigènes ou de mitogènes non spécifiques (PHA, Con A, PWM), qui étudie les capacités des lymphocytes T à répondre in vitro à un antigène donné ou à un mitogène par une prolifération lymphoblastique ;

- les cultures lymphocytaires étudient la capacité des lymphocytes à répondre en culture allogénique ou à stimuler une population étrangère ;

- la production par les lymphocytes T sensibilisés, en présence de l'antigène, de médiateurs chimiques solubles, en particulier le MIF, facteur inhibant la migration des macrophages normaux.

e/ étude histologique :

Sur une biopsie ganglionnaire, on peut évaluer le nombre relatif de petits lymphocytes au niveau du cortex profond (ou zone paracorticale).

2. Etude du facteur thymique

Il est possible de déterminer le niveau sérique de l'hormone thymique. L'activité du facteur thymique est de 1/32 à 1/128 (Dr DARDENNE, Pr J.F. BACH, 14).

B - Résultats

1. Le syndrome de DI GEORGE complet provoque un déficit de l'immunité cellulaire, qui est total et se traduit par :

- un taux de lymphocytes normal le plus souvent, parfois diminué, en particulier les petits lymphocytes (14) ;

- un taux de lymphocytes T effondré ;

- une prolifération lymphoblastique en présence de mitogène très diminuée, voire nulle ;

- des cultures mixtes lymphocytaires négatives ;

- une production de MIF très diminuée ;

- la moëlle osseuse est normale, avec présence des précurseurs des lymphocytes T en nombre normal (199) ;

- la biopsie ganglionnaire montre la présence de centres germinatifs et de plasmocytes dans la zone médullaire et la rareté des lymphocytes dans la zone paracorticale thymo-dépendante.

- les tests d'hypersensibilité retardée sont négatifs et il n'y a pas de rejet d'une homogreffe cutanée ;

- l'activité du facteur thymique est nulle (en théorie, car cela n'a pas encore été rapporté).

2. Le syndrome de DI GEORGE incomplet se traduit par un déficit de l'immunité cellulaire partiel avec un taux de lymphocytes T, diminué, entre 15 et 30 %, une activité du facteur thymique réduite (1/4 dans notre observation, 1/4 dans celle de TOURAINE et GILLY, 199), et un trouble plus ou moins important des épreuves explorant l'immunité cellulaire.

T R A I T E M E N T

I - TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

Le calcium et la vitamine D constituent les bases du traitement de l'insuffisance parathyroïdienne. La parathormone a une efficacité limitée car des résistances attribuées à la formation d'anticorps antiparathyroïdiens, se manifestent rapidement (104). Dans un cas (n° 25), du tissu parathyroïdien provenant du même donneur que le thymus fut implanté, mais nous ne connaissons pas les résultats de ce geste thérapeutique. Dans un autre cas (n° 18), du tissu parathyroïdien fut greffé bien avant le thymus, mais ce fut un échec.

II - LES MALFORMATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Elles exigent dans la mesure du possible, un traitement chirurgical. Elles mettent souvent en jeu le pronostic vital ou sont un facteur aggravant.

III - TRAITEMENT DU DEFICIT IMMUNITAIRE

A - Greffe de thymus

La greffe de thymus a été la première méthode proposée et réalisée pour corriger le déficit immunitaire cellulaire. A notre connaissance, sept observations ont été rapportées, de greffe de thymus dans des cas de syndrome de DI GEORGE (n° 12, 18, 25, 26, 36, 43, et notre observation), et six des enfants étaient encore en vie lors de la dernière publication, apparemment guéris.

1. Le donneur

Les malades atteints d'un syndrome de DI GEORGE ne rejettent pas les allogreffes, aussi la greffe de thymus pourrait produire une réaction du greffon contre l'hôte (G.V.H.R.) (9). Les expériences chez les animaux ont montré que l'utilisation de thymus foetal ne produisait pas de réaction du greffon contre l'hôte, au contraire du thymus adulte (21). Les risques de réaction G.V.H.R. dans l'aplasie congénitale du thymus chez l'homme ne sont pas connus, bien que dans un cas (n° 16), on ait observé des troubles évoquant une G.V.H.R. chronique, vraisemblablement par passage de sang maternel chez le fœtus. Les greffes utilisées l'ont été à partir de fœtus âgés de 12 à 20 semaines, sans accident. On conseille actuellement l'implantation d'un thymus foetal de 12 semaines.

2. Méthodes

Dans tous les cas le thymus est fragmenté. Dans la plupart des cas, il est greffé à l'intérieur du muscle grand droit de l'abdomen (n° 12, 18, 25, 26, 36, 43, notre observation) mais parfois en injection intramusculaire profonde (n° 43). Il est également signalé la possibilité d'injection intrapéritonéale (99), ou de greffe de thymus avec l'os sternal (130).

Dans un cas (n° 26), le thymus a été placé à l'intérieur d'une chambre de diffusion Millipore, ce qui n'a pas eu de conséquence sur les suites immédiates de la transplantation, et, le décès étant malheureusement survenu le neuvième jour après la greffe, l'autopsie a permis de retrouver la chambre de diffusion intacte avec à l'intérieur du thymus apparemment viable, d'histologie normale pour l'âge embryonnaire, sans corpuscules de Hassal.

3. Résultats

a/ Cliniques :

Dans tous les cas, sauf un (n° 26), les infections chroniques guérissent en quelques semaines et sont suivies d'infections banales de durée normale.

Après la transplantation, l'appétit et l'activité des enfants s'est amélioré, le développement staturo-pondéral s'est accéléré, rattrapant parfois le retard précédent. Le développement psychomoteur s'est en général accru, mais les enfants sont restés un peu en retard (n° 18, 43, notre observation).

Dans le cas de JOSE et coll. (n° 43), la perte d'efficacité de la greffe s'est traduite par une diminution de l'appétit et de l'activité, une stagnation de l'état psychomoteur et une distension abdominale. Une nouvelle greffe a corrigé ces troubles et fut suivie d'une reprise de la courbe de poids.

b/ Immunité cellulaire :

Le nombre de lymphocytes circulants augmente en général rapidement après la greffe, souvent de façon très précoce, en particulier les petits lymphocytes (n° 18, notre observation).

Le taux des lymphocytes T augmente plus progressivement, en trois semaines environ, tandis que parallèlement, le taux de lymphocytes B diminue (n° 18, 36, 43, notre observation). In vivo comme in vitro, les mêmes stades de différenciation des lymphocytes T semblent se succéder (201). Les antigènes de différenciation HTLA précèdent la formation des rosettes E, ce qui est particulièrement net dans notre observation.

L'étude des cultures avec mitogènes montre une augmentation progressive de la réponse, parfois dès la quatrième heure après la greffe (n° 26), parfois plus progressive (n° 36).

Les tests d'hypersensibilité retardée se positivent après la greffe.

L'étude des ganglions prélevés par biopsie montre un début de repeuplement lymphocytaire du cortex profond un mois après la greffe (10), qui semble complet au bout de huit mois (34).

Enfin le taux de thymosine augmente rapidement après la greffe pour atteindre des valeurs normales, comme le démontre pour la première fois dans le syndrome de DI GEORGE notre observation.

c/ Durée de la correction

La durée de la guérison immunologique est controversée. Dans notre observation, nous disposons d'un recul de 30 mois après la greffe, l'enfant étant

apparemment guéri sur le plan immunologique. HITZIG (99) dit que les effets bénéfiques de la greffe de thymus ne dureraient que 18 à 24 mois, une réimplantation étant nécessaire au bout de ce temps. Ceci est confirmé par la publication de JOSE et ses collaborateurs (109), qui durent faire subir à leur patient trois greffes successives (dont une double) à 4 et 2 mois d'intervalle. Mais dans l'observation de CLEVELAND, le recul est de 8 ans sans récurrence (38), et dans celle de AUGUST, elle est de 6 ans (93).

B - Thymosine

Des greffes de thymus dans les chambres Millipore ont provoqué une reconstitution immunologique chez l'animal (146) et chez l'enfant (185). Des expériences chez les animaux ont également montré une reconstitution immunologique lors de grossesse chez les souris thymectomisées dans la période néonatale (147). Ce serait donc par l'intermédiaire d'une substance hormonale que se ferait l'activation des lymphocytes T, dont les précurseurs sont présents dans la moëlle osseuse des sujets atteints de syndrome de DI GEORGE (199). Des expériences furent faites chez les animaux (203), puis un cas a été traité avec des extraits de thymus de veau (93), ce qui eut un effet rapide et spectaculaire sur l'immunité cellulaire, avec correction partielle du nombre de cellules T et des fonctions cellulaires, appréciée sur les proliférations lymphocytaires in vitro en présence de mitogènes et sur des intra dermo réactions à la PHA. L'effet ne fut que temporaire, mais il est observé au cours de trois cures séparées de plusieurs semaines ou mois.

CONCLUSIONS

A propos de 54 observations retrouvées dans la littérature et d'une observation personnelle de syndrome de DI GEORGE partiel ayant subi avec succès une greffe de thymus foetal, nous avons étudié ce syndrome aux points de vue clinique, biologique et thérapeutique.

Le traitement de ce syndrome par une greffe de thymus foetal donne une bonne reconstitution immunologique, qui persiste en général au-delà de 24 mois, et dans notre observation 30 mois actuellement, appréciée sur :

- la guérison des infections chroniques et récidivantes ;
- l'amélioration de l'état général de l'enfant ;
- l'amélioration du niveau psychomoteur ;
- la reconstitution biologique de l'immunité cellulaire ;
 - . augmentation du nombre des petits lymphocytes,
 - . normalisation du taux et de la fonction des lymphocytes T ;
- l'augmentation du taux de facteur thymique circulant qui intervient rapidement après la greffe et persiste ensuite à un niveau normal, comme le montre pour la première fois notre observation.

Le Président de la Thèse

Pr F. LARBRE

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Ag. J.P. NEIDHARDT

VU et PERMIS d'IMPRIMER

LYON, le 29 avril 1977

Le Président de l'Université Claude-Bernard

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

*(les références précédées d'un * n'ont pu être consultées dans le texte original)*

- 1 - ADKINS W.Y. Jr et GUSSEN R.
Temporal bone findings in the third and fourth pharyngeal pouch (DI GEORGE) syndrome.
Arch Otolaryng 1974, 100, 206-208.
- 2 - *AIUTI F.
Reconstitution of T. cells disorders following transplantation.
Birth defects 1975, 11, 1, 370-376.
- 3 - ALLANSMITH M.
The development of immunoglobulin levels in man
J Pediat 1968, 72, 276-290.
- 4 - AMMANN A.J., WARA D.W., SALMON S. et PERKINS H.
Thymus transplantation. Permanent reconstitution of cellular immunity in a patient with sex-linked combined immunodeficiency.
New Eng J Med 1973, 289, 5-9.
- 5 - AMMANN A.J.
Thymus transplantation in patients with thymic hypoplasia and abnormal immunoglobulin synthesis.
Transplantation 1975, 20, 6, 457-466.
- 6 - AMIEL J.L. et BREZIN C.
La physiologie du thymus.
Presse Med 1965, 73, 281.
- 7 - ARNASON B.G., JANKOVIC B.D., WAKSMAN B.H. et WENNERSTEN C.
Role of the thymus in immune reactions in rats. II. Suppressive effect of thymectomy at birth on reactions of delayed (cellular) hypersensitivity and the circulating small lymphocyte.
J Exp Med 1962, 116, 177-205.
- 8 - ASRILANT M. et GAYOSO A.D.
Clasificación de las inmunodeficiencias primarias en relación con la ontogenia del sistema inmune.
Prensa Med Argent 1971, 58, 1751-1764.
- 9 - AUGUST C.S., ROSEN F.S., FELLER R.M.
Implantation of a fetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DI GEORGE's syndrome).
Lancet 1968, 2, 1210-1211.

- 10 - AUGUST C.S., LEVEY R.H., BERKEL A.I., ROSEN F.S., and KAY MEN
Establishment of immunological competence in a child with congenital
thymic aplasia by a graft of fetal thymus.
Lancet 1970, 1, 1080-1081.

- 11 - BACH J.F.
Le thymus, glande endocrine.
Rev Europ étud Clin Biol 1972, vol. XVII, n° 6, p. 545.

- 12 - BACH J.F., DARDENNE M., PAPERNIK M., BAROIS A., LEVASSEUR P. et
LE BRIGAND H.
Evidence for a serum-factor secreted by the human thymus.
Lancet, 1972, 2, 1056.

- 13 - BACH J.F.
Le thymus, organe clé de l'immunité.
Nouv. Presse Méd. 1974, 3, 571-574.

- 14 - BACH J.F., DARDENNE M. et BACH A.M.
Exploration de la fonction thymique chez l'homme. I. Mise en évidence
d'une hormone thymique circulante.
Nouv Presse Méd 1974, 3, p. 575-580.

- 15 - BACH J.F., JUDET C., ARCE S., DORMONT J.
Exploration de la fonction thymique chez l'homme. II. Le phénomène des
"rosettes moutons" marqueur des lymphocytes T chez l'homme.
Nouv Presse Méd 1974, 3, 655-660.

- 16 - BACH J.F.
The mode of action of thymic hormones and its relevance to T-cell. Dif-
ferentiation.
Transplant Proc 1976, 8, (2), 243-248.

- 17 - BELLANTI J.A., STEELE R.W. et THONG Y.M.
Letter : Use of thymus in millipore chambers for immunologic reconstitu-
tion.
New Eng J Med 1973, 289, 982-983.

- 18 - BERTHAUX P. et MOULIAS R.
Thymus et troubles des fonctions immunitaires et maladies autoimmunes.
Rev Prat 1970, 20, 3727-3748.

- 19 - BERTOGLIO J., GERLIER D. et AUPOIX M.
Actualité en immunologie.
Cahiers médicaux lyonnais 1973, 49, 3497-3506.

- 20 - BEY OMAR Mohamed
Le syndrome de DI GEORGE ou des 3^e et 4^e poches branchiales. A propos
d'une observation.
Thèse médecine Strasbourg I 1973 n° 129 (dactylog.).

- 21 - BIGGAR W.D., STUTMAN O. et GOOD R.A.
Prévention of graft versus host disease using embryonic thymus grafts.
Fed Proc 1971, 30, 509 (abstracts).

- 22 - BIGGAR W.D., STUTMAN O. et GOOD R.A.
Morphological and functional studies of fetal thymus transplants in mice.
J Exp Med 1972, 135, 793-807.
- 23 - *BIGGAR W.D., PARK P.H., STUTMAN C., GAJL-PECZALSKA J. et GOOD R.A.
Fetal thymus transplantation : experimental and clinical observations.
Birth defects 1975, 11, 1, 361-366.
- 24 - BLACK F.O., SPANIER S.S. et KOHUT R.I.
Aural abnormalities in partial DI GEORGE syndrome.
Arch Otolaryng 1975, 101, (2), 129-134.
- 25 - BLOCH-MICHEL H., BENOIST M. et WALTZING P.
Rhumatismes de l'agammaglobulinémie.
E.M.C. Apl (4) 14 225 C 10, 2-1971.
- 26 - BOGA M., SZEMERE P.A.
Maternal sepsis and fetal thymic aplasia.
Lancet 1973, 2, 504.
- 27 - BOTTIGER E. et WERNSTED W.
Beitrag Zur Kenntnis der spasmophiler Diathes. IV Mitteilung. Tödlich verlaufender Fall von Spasmophilie bei einem Brutskin de mit Anomalien der Thymus und Parathyroideae.
Acta Paediat 1927, 6, 373-382.
- 28 - BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G. et ZITTOUN R.
Abrégé d'hématologie à l'usage des étudiants du 2è cycle et du C.E.S. d'hématologie.
Ed. Albert Rolland Paris 1973, pp. 113-117.
- 29 - CAMERON A.H.
Malformations of the Thymus and Cardiovascular System.
Arch. Dis. Child 1965, 40, 334.
- 30 - *CAZAL P.
Les fonctions du thymus (in Pathologie du thymus).
Rapport XXXVII. Congrès français de médecine, 1969, Masson 1969, p. 1.
- 31 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. et RIEU D.
Les déficits immunitaires chez l'enfant.
J Med Montpellier 1967, 2, 378-389.
- 32 - CHEN T.K., CLAWSON C.C., YUNIS E.J. et KERSEY J.H.
Thymic aplasia with possible graft-versus host disease.
J Pediat 1975, 86, 6, 904-907.
- 33 - CHOPIN Jacques
Contribution à l'étude du syndrome de DI GEORGE (à propos d'une observation personnelle d'une forme partielle).
Lyon, A.C.E.M.L., 1976, (thèse Méd., Lyon, 1976 n° 86, dactylogr.).

- 34 - CLEVELAND W.W., FOGEL B.J., BROWN W.T., KAY HEM.
Fetal thymic transplant in a case of DI GEORGE's syndrome
Lancet 1968, 2, 1211-1214.
- 35 - CLEVELAND W.W., FOGEL B.J. et KAY M.E.
Implant of fetal thymus in an infant with the III-IV pharyngeal pouch syndrome.
J Clin Invest 1968 (Abstract n° 60), 20 a, p. 47.
- 36 - CLEVELAND W.W.
Endocrine disorders.
In Stiehm and Fulginiti "Immunologic disorders in infants and children"
Ed. W.B. Sanders Company ; Philadelphie 1973, pp. 459-478.
- 37 - CLEVELAND W.W.
Immunologic reconstitution in the Di George Syndrome by fetal thymic transplant.
Birth defects 1975, 11, 352-356.
- 38 - CLEVELAND W.W.
The first thymic transplant : progress report.
Communication à l'American Pediatric Society en janvier 1976.
- 39 - COOMBS R.R.A., FEINSTEIN A. et WILSON A.B.
Immunoglobulin determinants on the surface of human lymphocytes.
Lancet 1969, 2, 1157-1160.
- 40 - COOPER M.D., RAYMOND D.A., PETERSON R.D., SOUTH M.A. et GOOD R.A.
Functions of the thymus system and bursa system in children.
J Exp Med 1966, 123, 73-102.
- 41 - CORDELIER-DOMBES (Ig, pseud.)
Immunologie fondamentale à l'usage des étudiants en médecine, en pharmacie, en biologie. T.I.
Lille Ed Crouan et Roques 1975, 256 p.
- 42 - CORDELIER-DOMBES (Ig, pseud.)
Immunologie médicale à l'usage des étudiants en médecine, en pharmacie, en biologie. Tome II.
Lille Ed Crouan et Roques 1975, 270 p.
- 43 - DAGUILLARD F.
Origine, propriétés et fonctions du lymphocyte T.
Lyon Med 1972, 227, 893-899.
- 44 - DAVIES A.J.S., FESTENSTEIN H., LEUCHARS E., WALLIS V.J. et DOENHOFF M.J.
A thymic origin for some peripheral blood lymphocytes.
Lancet 1968, 1, 183-184.
- 45 - DEMPSTER W.J.
Transplanting the thymus.
Lancet, 1969, 1, 468.

- 46 - DEMPSTER W.J.
Treatment of congenital thymic aplasia by graft of foetal thymus.
Lancet 1970, 1, 1294-1295.
- 47 - DESBONNET P., FARRIAUX J.P., BONIFACE L., FONTAINE G.
Aspects cliniques de la tétanie hypocalcémique du nouveau-né et du
jeune nourrisson.
Lille Med 1966, II, 481-484.
- 48 - DEBONS M.C. et DUPLAN J.F.
Efficacité thérapeutique restauratrice des cellules souches hémopoïé-
tiques de la souris : modification par adjonction de cellules thymi-
ques.
C R Soc Biol (Paris) 1974, 168, 489-495.
- 49 - DESCOTES J.
La conservation des organes en vue de la transplantation.
Cahiers Médicaux lyonnais 1970, 46, 1095-1098.
- 50 - DE SOUZA M., PARROT D.M.V. et PANTELOURIS E.M.
The lymphoid tissues in mice with congenital aplasia of the thymus.
Clin Exp Immun. 1969, 4, 637-644.
- 51 - DI GEORGE A.M.
Discussion of COOPER, PETERSON et GOOD. New concept of cellular ba-
sis of immunity.
J Pediat 1965, 67, 907.
- 52 - DI GEORGE A.M., LISCHNER H.W., DACOU C. et AREY J.B.
Absence of the thymus.
Lancet 1967, 1, 1387
- 53 - DI GEORGE A.M.
Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences, con-
currence with congenital hypoparathyroidism.
In Immunologic Deficiency diseases in Man, Birth defect, 1968, 4, 116-
123.
- 54 - DISCHE M.R.
Lymphoid tissue and associated congenital malformations in thymic agene-
sis.
Arch Path 1968, 86, 312-316.
- 55 - DODSON W.E., ALEXANDER D., AL-AISH M. et DE LA CRUZ F.
The Di-George Syndrome.
Lancet, 1969, 1, 574-575.
- 56 - *DOOREN L.S.
Congenital deficiencies of the thymus dependent system of cellular immu-
nity.
Treatment by transplantation of bone marrow or fetal tissues.
Pediat Padol 1972, 7, 124-127.

- 57 - DUTRUGE J., TOURAINE J.L., GILLY J., CHOPIN J., FEIT J.P., et GILLY R.
Syndrome de Di-George. A propos d'une forme partielle.
Pédiatrie, 1976, 31, 8, 821.
- 58 - ESCORIHUELA R., QUERO J., GOMEZ ULLATE J.
Sindrome de III y IV bolsas faringes con hypoparatiroidismo y sin deficit inmunitario (descripcion de un caso).
An esp pediat 1973, 6, 187-195.
- 59 - FARBER S. et WAWTER G.F.
Clinical Pathological Conference.
J Pediat 1960, 56, 690-697.
- 60 - FREEDOM R.M., ROSEN F.S. et NADAS A.S.
Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch.
Circulation 1972, 46, 165.
- 61 - FREYCON F.
Deficits immunitaires chez l'enfant.
Rev. Lyon Med 1970, 19, numéro spécial, 61-69.
- 62 - FREYCON F.
Déficits immunitaires congénitaux.
In Immunologie pratique. P. MOZZICONACCI et C. GRISCELLI.
Euthérapie, 27, rue du pont 92 200 Neuilly (nov. 1972), pp. 202-217.
- 63 - FREYCON F. et GODDON R.
Aplasie et dysplasie thymiques.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1975, 51, 23, 1325-1328.
- 64 - F
Function of thymus dependent lymphocytes.
Editorial Brit Med J 1973, 1, 4-5.
- 65 - FUDENBERG H., GOOD R.A., HITZIG W., KUNKEL H.G., ROITT I.M., ROSEN F., ROWE D., SELIGMAN M. et SOOTHILL J.
Classification des déficits immunitaires primitifs.
Arch Franç Pédiat 1971, 28, 655.
- 66 - FUDENBERG H.M., GOOD R.A., HITZIG W.H., HUNKEL H.G., ROITT I.M., ROSEN F.S., ROWE D.S., SELIGMANN M. et SOOTHILL J.R.
Primary immune deficiencies : report of a Who Committee
Pediatrics, 1971, 47, 927-945.
- 67 - GAJL-PECZALSKA K.J., BIGGAR W.D., PARK B.H., GOOD R.A.
B lymphocytes in Di-George syndrome.
Lancet 1972, 1, 1344-1345.
- 68 - GAJL-PECZALSKA K.J., PARK B.H., BIGGAR W.D. et GOOD R.A.
B and T lymphocytes in primary immunodeficiency disease in man.
J Clin Invest 1973, 52, 919-928.

- 69 - GAJL-PECZALSKA K.J., PARK B.H., BIGGAR W.D. et GOOD R.A.
B and T cells in primary deficiency in man successfully treated with
bone marrow and fetal thymus transplants.
Fed Proc 1973, 32, 1027 (abstract).
- 70 - *GAJL-PECZALSKA K.J., LIM S.D. et GOOD R.A.
Lymphocytes in primary and secondary deficiencies of humoral immunity.
Birth Defects 1975, 11, 1, 33-35.
- 71 - GARCIA A.G.P., OLINTO F. et FORTES T.G.O.
Thymic hypoplasia due to a congenital rubella.
Arch Dis Child 1974, 49, 181-185.
- 72 - GATTI R.A., GERSHANIK J.J., LEVKOFF A.H., WERTELECKI W. et GOOD R.A.
Di-George syndrome associated with combined immunodeficiency.
J Pediat, 1972, 81, 920-926.
- 73 - GILMOUR J.R.
The embryology of the parathyroid glands, the thymus, and certain associated rudiments.
J Path Bact 1937, 45, 507-522.
- 74 - *GILMOUR J.R.
Some developmental abnormalities of the thymus and parathyroids
J Path Bact 1941, 52, 213.
- 75 - GIROD C.
Le thymus : évolution des connaissances et structure de l'organe.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1975, 51, 23, 1297-1308.
- 76 - GIROT R.
Carences immunitaires chez le nourrisson.
Rev Pediat 1975, 11, 7, 343-351.
- 77 - GITHENS J.
Hematopoietic and immunologic tissue grafting. Current concepts and indications in pediatric patients.
Clin Pediat 1971, 10, 138-147.
- 78 - GITHENS J.H., FULGINITI V.A. et SUVATTE V.
Grafting of fetal thymus and hematopoietic tissue in infants with immune deficiency syndromes.
Transplantation, 1973, 15, 427-434.
- 79 - GITHENS J.H.
Editorial : immunologic reconstitution with fetal tissue
New Eng J Med 1976, 294, 20, 1116-1117.
- 80 - GOLDMAN A.S. et GOLDBLUM R.M.
Familial thymic aplasia. Genetic defect or maternal defect.
New Eng J Med 1973, 288, 108.

- 81 - GOLDSTEIN A.L. et WHITE A.
The thymus gland : experimental and clinical studies of its role in the development and expression of immune functions.
Advances Metab Dis 1971, 5, 149-182.
- 82 - *GOLDSTEIN A.L., GUHA A., KATZ M.M., HARDY M.A., et WHITE A.
Purification and biological activity of thymosin, an hormone of the thymus gland.
Proc Nat Acad Sci U.S.A. 1972, 69, 1800.
- 83 - GOOD R.A., GATTI R.A., NEUWISSEN H.J. et STUTMAN O.
Treatment and analysis of the Di George syndrome.
Lancet, 1969, 1, 946-947.
- 84 - *GOOD R.A. et WORTIS H.H.
Immuno deficiency disease : Thymic aplasia (workshop summary).
In Amos B editor : Progress in immunology, vol. 1, New York 1971, Academic press Inc, p. 1271.
- 85 - GOOD R.A.
Recent studies of the immunodeficiencies of man.
Amer J Path 1972, 69, 484.
- 86 - GOOD R.A.
Immunodeficiency in developmental perspectives.
Harvey Lect 1973, 67, 1-107.
- 87 - GOOD R.A.
Crucial experiments of nature that have guided analysis of the immunologic apparatus.
In Stiehm and Fulginiti "Immunologic disorders in infants and children", ed. W.B. Saunders Company. Philadelphie 1973, pp. 3-15.
- 88 - G
Graft treatment of immunity deficiency Editorial.
Lancet 1969, 1, 243-245.
- 89 - GRISCELLI C.
Classification des syndromes de déficits immunitaires primitifs.
Immex 1970, 1, 45.
- 90 - GRISCELLI C.
Syndromes de déficits immunitaires primitifs.
E.M.C. Sang (2) 13 022 L 10-3 (nov. 71).
- 91 - GRISCELLI C.
Tentative de reconstitution des déficits immunitaires.
In Immunologie Pratique P. Mozziconacci et C. Griscelli.
Euthérapie (nov. 1972) pp. 218-226.
- 92 - GRISCELLI C.
Les déficits immunitaires lymphocytaires primitifs.
Actualité en Pédiatrie, 1975 n° 3 Sandoz éditions.

- 93 - GRISCELLI C. et DIEBOLD N.
Le syndrome de Di George. A propos de 4 nouvelles observations.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1976, 171-186.
- 94 - GUIDONI P.
Développement du thymus et des parathyroïdes.
In embryologie Ed Doin-Deren Paris 1968, pp. 402-403.
- 95 - HANDZEL Z.T.
Proceedings : Infantile partial deficiency : correction of some in vitro T functions by thymus humoral factor.
Isz J Med Sci 1975, 11, 12, 1391.
- 96 - *HARRINGTON H.
Absence of the thymus gland (letter to the editor).
London Medical Gazette 24/1/1828, 3, p. 314.
- 97 - HART M.N. et SCHWARTZ D.C.
Thymic agenesis.
Arch Path 1969, 88, 437.
- 98 - *HARVEY J.C., DUNGAN W.T., ELDERS M.J. et HUGUES E.R.
Third and fourth pharyngeal pouch syndrome, associated vascular anomalies and hypocalcemic seizures.
Clin Pediat 1970, 9, 496.
- 99 - HITZIG W.H.
Congenital thymic and lymphocytic Deficiency Disorders
In "Immunologic disorders in infants and children".
Stiehm et Fulginiti Ed W.B. Sanders Company. Philadelphie 1973 pp. 215-235.
- 100 - HONG R.
Thymic hypoplasia and thyroid dysfunction.
New Eng J Med 1970, 282, 470-474.
- 101 - *HONG R.
Thymus transplants : a look to the future.
Birth defects 1975, 11, 1, 357-360.
- 102 - HONG R. et HOROWITZ S.
Thymosin therapy creates a "Hassall" (?)
New Eng J Med 1975, 292, 104-105.
- 103 - HONG R.
Thymus transplantation : facts and fancies in 1975.
In : Transplantation et immunologie clinique, Simep Editions, Villeurbanne, 1976, pp. 215-221.
- 104 - HUBER I., CHOLNOKY P. et ZOETHOUT H.E.
Congenital aplasia of parathyroid glands and thymus.
Arch. Dis Child 1967, 42, 190-192.

- 105 - HUFF D.S. et LISCHNER H.W.
The lymph nodes in the incomplete III-IV pharyngeal pouch syndrome.
Amer J Path 1971, 62, 19 a.
- 106 - HUMBER D.P., PINDER M. et HETHERINGTON C.M.
The effects of pregnancy on the immunological competence of congenitally athymic (nude) mice.
Transplantation, 1975, 19, 1, 91-93.
- 107 - INCEFY G.S., TOURAINE J.L. et GOOD R.A.
In vitro studies on human T cell differentiation by human thymic factors.
Fed Proc (abstr.) 1974, 33, 736.
- 108 - *JAMES D.G.
A classification of antibody deficiency syndromes.
Thorax. Uruguay 1971, 20, 61-68.
- 109 - JOSE D.G., BARNES G., ROSSITER E.J.R., MYERS N.A. et FITZGERALD M.G.
Reconstitution of Cellular Immune Function in a Child with Thymic Aplasia by Foetal Thymus Grafting.
Aust NZ J Med 1974, 4, 267-273.
- 110 - JUSTUS J. et KOTTE W.
Thymus aplasie mit cellulärem Immundefekt. Isoliertes Immunozytenmangel-syndrom ?
Dtsche Med Wschr 1974, 99, 936-941.
- 111 - KAY H.E.M. et SOOTHILL J.F.
Transplanting the thymus.
Lancet 1969, 1, 571.
- 112 - KIRKPATRICK J.A. et DI GEORGE A.
Congenital absence of the thymus.
Amer J Roentgen 1968, 103, 32-37.
- 113 - KIRKPATRICK J.A., CAPITANIO M.A. et MARCONDES PEREIRA R.
Immunologic abnormalities : Roentgen observations.
Radiol Clin N Amer 1972, 10, 245-259.
- 114 - KIRKPATRICK C.M.
Effects of fetal thymus transplantation on defective cellular immunity.
Birth defects 1975, 11, 1, 367-369.
- 115 - KOMURO K. et BOYSE E.A.
Induction of T lymphocytes from precursor cells in vitro by a product of the thymus.
J. Exp Med 1973, 138, 479-482.
- 116 - KREEL L.
Selective thymic venography : new method for visualisation of thymus.
Brit Med J 1967, 1, 406-407.

- 117 - KRETSCHMER R., SAY B., BROWN D. et ROSEN F.S.
Congenital aplasia of the thymus gland (DI GEORGE's syndrome)
New Eng J Med 1968, 279, 1295-1301.
- 118 - KRETSCHMER R.R., KRETSCHMER K.W. et ROSEN F.S.
Ultrastructure of circulating lymphocytes in Immunodeficient states.
Pediat. Res 1969, 3, 370 (abstract).
- 119 - KRETSCHMER R., SAY B., BROWN D. et ROSEN F.S.
Aplasie congénitale du thymus (syndrome de DI GEORGE)
Sem Hop Paris 1969, 45, 1716 1717 (abstract)
- 120 - LAMELIN J.P.
Le lymphocyte et ses fonctions
In Immunologie Pratique. P. MOZZICONACCI et C. GRISCELLI. Euthérapie.
Neuilly 1972, pp. 18-25.
- 121 - LANGMAN J.
Intestin pharyngien.
in Embryologie Médicale. Masson. Paris 1972 pp. 248-265.
- 122 - LISCHNER H.W., DACOU C. et DI GEORGE A.M.
Normal lymphocyte transfer (N.L.T.) test. Negative response in a patient
with congenital absence of the thymus.
Transplantation 1967, 5, 555.
- 123 - LISCHNER H.W., PUNNET H.H. et DI GEORGE A.M.
Lymphocytes in congenital absence of the thymus.
Nature (Lond.) 1967, 214, 580.
- 124 - LISCHNER H.W. et DI GEORGE A.M.
Role of the thymus in humoral immunity. Observations in Complete or Par-
tial Congenital Absence of the Thymus.
Lancet 1969, 2, 1044-1049.
- 125 - *LISCHNER H.W.
"T cell" deficiency in partial DI GEORGE Syndrome.
Immunodeficiency Diseases in Man and Animals (Ed by D. BERGSMA, GOOD R.A.
et FINISTAD). Sinauer Associates, Stamford, Connecticut.
- 126 - LISCHNER H.W.
Di George's syndrome(s)
J Pediat 1972, 81, 1041-1044.
- 127 - LISCHNER H.W., HUFF D.S., HANN S. et DI GEORGE A.M.
Deficiency of lymphocytes forming rosettes with sheep erythrocytes in
partial Di George syndrome.
Pediat Res 1973, 7, 135 (abstract).
- 128 - LOBDELL D.H.
Congenital absence of the parathyroid glands.
Arch Path 1959, 67, 412-415.

- 129 - LOBDELL D.M.
Di George's syndrome.
Arch Path 1969, 87, 353.
- 130 - LOPUKHIN Y.M., MOROZOV Y.I. et PETROV R.V.
[Première expérience d'allotransplantations de thymus et de sternum du nouveau-né dans l'insuffisance immunologique primaire chez les enfants]
Khirurgiya (Moscou) 1972, 48, 12-19.
- 131 - LOOR F. et KINDRED B.
Différenciation of T cell precursors in nude mice demonstrated by immunofluorescence of T-cell membrane markers.
J Exp Med 1973, 138, 1044.
- 132 - MAC CANN R.L. et SUSSDORF D.H.
Antibody responses in athymic (nude) mice implanted with neonatale or adult allogeneic thymus.
Proc Soc Exp Biol Med (N.Y.) 1974, 145, 351-353.
- 133 - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J.M. et ALLANEAU C.
Alymphocytose congénitale. Greffe thymique le 28è jour.
Ann. Pediat. 1966, 42, 804-811
- 134 - MARCOLONGO R. et DI PAOLO N.
Fetal thymic transplant in patients with hodkin's disease.
Blood 1973, 41, 625-633.
- 135 - MARTINEZ C., KERSEY J., PAPERMASTER B.W. et GOOD R.A.
Skin homograft survival in thymectomised mice.
Proc Soc Exp Biol Med 1962, 109, 193.
- 136 - MARSHALL W.H., NEWTON R.M. et SPRAGUE W.
Attempt to restore lymphocytes with defective T cell function by mixing with normal cells in vitro.
Canad Med Ass J 1973, 108, 1381-1384.
- 137 - MATHIEU H.
Le syndrome hypocalcémie (tétanie spasmophilie) et tableau de ses causes.
Rev Prat 1970, 20, 2871-2893.
- 138 - MILLER J.F.A.P.
Thymus tissue as a therapeutic measure.
New Eng J Med 1972, 287, 818-819.
- 139 - NAHMIAS A.J., GRIFFITH D., SALSBURY C. et YOSHIDA K.
Thymic aplasia with lymphopenia, plasma cells, and normal immunoglobulins. Relation to measles virus infection.
J.A.M.A. 1967, 201, 729-734.
- 140 - *NAKAMURA K.
[Un cas d'hypoplasie thymique (syndrome de Di George partiel)]
Hokkaido J Med Sci 1974, 49, 72-74.

- 141 - NANCIEL C.
Les carences immunitaires.
in Col Med Chir. Les maladies infectieuses tome I, p. 70.
- 142 - NEZELOF C., JAMMET M.L., LORTHOLARY S., LABRUNE B. et LAMY M.
L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans
une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmodocytaire et normoglo-
bulinémique du nourrisson.
Arch Franç Pediat 1964, 21, 897-920.
- 143 - NEZELOFF C.
Classification des maladies immunodéficientes.
Arch Franç Pediat 1968, 25, 781-825.
- 144 - NEZELOF C.
Les aplasies thymiques et leur rôle dans les syndromes immunodéficientai-
res.
Rev Prat Paris 1970, 20, 3829-3836.
- 145 - NEZELOF C., SATGE P., LAVAUD J., LE SEC G.
L'agénésie thymique et parathyroïdienne (syndrome de Di George) à propos
d'un cas comportant un retour veineux cave anormal.
Arch Franç Pediat 1975, 32, 161-176.
- 146 - OSOBA D. et MILLER J.F.A.P.
The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized
mice bearing thymus tissue in Millipore diffusion chambers.
J Exp Med 1964, 119, 177-194.
- 147 - OSOBA D.
Immune reactivity in mice thymectomized soon after birth : normal res-
ponse after pregnancy.
Science 1965, 147, 298-299.
- 148 - OSOBA D.
Thymic control of Cellular Differentiation in the Immunological System
Proc Soc exp Biol Med 1968, 127, 418.
- 149 - PABST H.F., WRIGHT W.C., LE RICHE J. et STIEHM E.R.
Partial Di George Syndrome with substantial Cell-Mediated Immunity.
Am J Dis Child 1976, 130, 316-319.
- 150 - PACHMAN L.M., ROTHBERG R.M., KAUFMAN D.B. et KIRKPATRICK C.H.
Use of transfer factor in thymic dysplasia with immunoglobulin synthe-
sis.
Pediat Res 1973, 7, 136 (abstr.).
- 151 - *PANTELOURIS E.M.
Common parameters in genetic athymia and senescence.
Exp Geront 1974, 9, 161-167.
- 152 - PAPIERNIK M. et NEZELOF C.
La promotion immunitaire du fœtus humain.
Arch Franç Pediat. 1970, 27, 777-784.

- 153 - PARROT D.M.V. et DE SOUZA M.
Thymus dependant and thymus independant populations : origin, migratory patterns and lifespan.
Clin Exp Immun 1971, 8, 663-684.
- 154 - PAUPE J. et CHARLAS J.
Généralités sur l'infection.
in E.M.C. Pédiatrie 2, 4009 A 10 p. 11.
- 155 - PAUPE J.
L'exploration des déficits immunitaires.
Immex 1972, 1103-1110.
- 156 - PEROL R. et VALLETEAU DE MOULLIAC M.
Thymus.
in E.M.C. GLA 1970, 665 A 10.
- 157 - POMPIDOU A., TRAN VAN DUC, KARSENTY G. et LE TAN VINH
Le Syndrome de Di George avec interruption de la crosse aortique et l'étude anatomique de deux cas chez le nouveau-né.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris 1975.
- 158 - PORA E.A. et TOMA V.
L'involution normale et accidentelle du thymus.
Ann Endocr 1969, 30, 519-531.
- 159 - *PRINDULL G. et PRINDULL B.
Hamatopoetische stammzellen das lymphatische thymus abhangige system und primare immunangelsyndrome des kindesalters.
Mschr Kinderheilk 1973, 121, 22-26.
- 160 - RAFT M.C.
Theta-bearing lymphocytes in nude mice.
Nature (London) 1973, 246, 350.
- 161 - REINERT P.
Exploration des fonctions immunitaires chez l'enfant.
Rev Pediat 1973, 9, 59-66.
- 162 - REVILLARD J.P.
Les aspects cellulaires de la synthèse des anticorps.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1970, 46, 423-439.
- 163 - REVILLARD J.P.
L'hypersensibilité retardée, modèle d'immunité cellulaire.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1970, 46, 441-445.
- 164 - REVILLARD J.P.
Réflexions sur les conditions et les conséquences de l'activation des lymphocytes.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1970, 46, 447-468.

- 165 - REVILLARD J.P. et FRIES D.
La tolérance immunitaire.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1970, 46, 615-624.
- 166 - REVILLARD J.P.
Limites actuelles et espoirs des transplantations d'organes.
in Immunologie Pratique. MOZZICONACCI P. et GRISCELLI C., Euthérapie.
Neuilly 1972 pp. 227-242.
- 167 - REYES F.
Rôle des lymphocytes dans les réponses immunitaires.
Concours Médical 1974, 96, 6 515.
Concours Médical 1974, 96, 6 715.
Concours Médical 1974, 96, 6 863.
- 168 - *REZZA E.
Thymus graft in four children : clinical and immunological results.
Boll Ist Scieroter Milan 1974, 53, suppl., 271.
- 169 - ROBINSON H.B. Jr
Di George or the III-IV pharyngeal pouch syndrome : pathology and a theory of pathogenesis.
Perspect Pediat Pathol 1975, 2, 173-206.
- 170 - ROCKLIN R.E., ROSEN F.S. et DAVID J.R.
In vitro lymphocyte response of patients with immunologic deficiency diseases.
New Eng J Med 1970, 282, 1340-1343.
- 171 - ROSE J.S., LEVIN D.C., GOLDSTEIN S. et LASTER W.
Congenital absence of the pulmonary valve associated with congenital aplasia of the thymus (Di George's syndrome).
Amer J Roentgen 1974, 122, 97-102.
- 172 - ROSEN F.S.
The lymphocyte and the thymus gland. Congenital and hereditary abnormalities.
New Eng J Med 1968, 279, 643-648.
- 173 - ROSEN F.S.
Primary immunodeficiency.
Pediat Clin N Amer 1974, 21, 523-549.
- 174 - ROSSLE R.
Über gleichzeitige Missbildungen der branchiogenen organe und über angeborenen Mangel der Epithelkörperchen.
Virchows Archiv Pathologische Anatomie und Physiologie 1932, 283, 42-57.
- 175 - ROSSLE R.
Über den angeborenen Mangel der Epithelkörperchen.
Schweiz Med Wschr, 1938, 19, 848-849.

- 176 - ROYER P.
Physiologie et pathologie des parathyroïdes
In Pédiatrie (Debré-Lelong) 1974, p. 1642.
- 177 - SACREZ R., WILLARD D., KORN R. et PETER M.O.
Le syndrome de Di George ou des III et IV poches branchiales.
Rev Int Pediat 1971, 16, 5-14.
- 178 - SELIGMANN M., FRUDENBERG H.H. et GOOD R.A.
A proposed classification of primary immunologic deficiencies.
Amer J Med 1968, 45, 817.
- 179 - SELIGMAN M. et WEISBERGER G.
Perspectives thérapeutiques dans les déficits immunitaires primitifs graves.
Presse Med 1970, 78, 357.
- 180 - SHEARER W.T. et WEDNER H.J.
Restoration of immunity by transplantation of the thymus.
Pediat Res 1975, 9, 4, 335.
- 181 - SHEID M.P., HOFFMAN M.K., KOMURO K., HAMMERLING U., ABBOTT J.,
BOYSE E.A., COHEN G.H., HOOPER J.A., SCHULOF R.S. et GOLD-
STEIN A.L.
Differentiation of T cells induced by preparations from thymus and by
non thymic agents. The determined state of precursor cell.
J Exp Med 1973, 138, 1027-1032.
- 182 - SIEBER O.F., DURIE B.G., HATTLER B.G., SALMON S.E. et FULGINI-
TI V.A.
Spontaneous evolution of immune competence in Di George Syndrome.
Pediat Res 1974, 8, 418.
- 183 - SOLERE et HAEGEL P.
Embryologie. Travaux pratiques et enseignement dirigé T. II
Masson Paris 1967, pp. 29-32.
- 184 - SOUILLET G., TOURAINE J.L., RICHARD P., GODDON R. et LARBRE F.
Un cas de Syndrome de Di George partiel traité par greffe de thymus.
Réunion de la Société Française de Pédiatrie. Montpellier, 19 novem-
bre 1976.
- 185 - STEELE R.W., LIMAS C., THURMAN G.B., SCHUELEIN M., BAUER M.
et BELLANTI A.
Familial thymic aplasia : attempted reconstitution with fetal thymus
in a millipore diffusion chamber.
New Eng J Med 1972, 287, 787-791.
- 186 - TAITZ L.S., ZARATE-SALVADOR C. et SCHWARTZ E.
Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant,
(III and IV pharyngeal pouch syndrome).
Pediatrics 1966, 38, 412-418.

- 187 - *TAKEUCHI Y., HARA H., UKANO T. et KOIDE N.
Autopsy case of aplasia of the thymus and parathyroid gland with interruption of the aortic arch (Di George Syndrome).
Acta Paediat Jap (Tokio) 1971, 75, 1-10.
- 188 - TESTUT L.
Parathyroïdes ou glandules parathyroïdiennes.
In Traité d'Anatomie Humaine. Doin ed Paris, 1928, T. IV, p. 890-900.
- 189 - TESTUT L.
Thymus.
In Traité d'Anatomie Humaine. Doin éd Paris, 1928, T. IV, p. 900-913.
- 190 - THIVOLET J. et MONIER J.C.
Les fonctions immunologiques du thymus.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1970, 46, 627-646.
- 191 - TOURAINE J.L. et REVILLARD J.E.
Application des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à l'étude des déficits de l'immunité cellulaire.
Lyon Med 1970, 224, 67-68.
- 192 - TOURAINE J.L., KISZKISS D.F., CHOI Y.S. et GOOD R.A.
Préparation of anti-human T cell serum. In vitro cytotoxic and inhibitory properties.
Fed Proc 1973, 32, 975 (abstract).
- 193 - TOURAINE J.L., INCEFY G.S., TOURAINE F., L'ESPERANCE P., SIEGAL F.P. et GOOD R.A.
T lymphocyte differentiation in vitro in Primary Immunodeficiency Diseases.
Clin Immun Immunopath, 1974, 3, 228-235.
- 194 - *TOURAINE J.L., TOURAINE F., KISZKISS D.F., CHOI Y.S. et GOOD R.A.
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
Clin Exp Immun 1974, 16, 503-520.
- 195 - *TOURAINE J.L., INCEFY G.S., TOURAINE F., RHO Y.M., et GOOD R.A.
Differentiation of human bone marrow cells into T lymphocytes by in vitro incubation with thymic extracts.
Clin Exp Immun 1974, 17, 151-158.
- 196 - TOURAINE J.L.
Le thymus en immunobiologie et en pathologie.
Cahiers Médicaux lyonnais 1975, 51, 1309-1314.
- 197 - TOURAINE J.L.
Les déficits immunitaires.
Lyon Med 1975, 233, 1223-1237.
- 198 - TOURAINE J.L.
Intérêt en pratique clinique de la numération des lymphocytes T et B dans le sang périphérique.
Lyon Med 1975, 223, 1279-1283.

- 199 - TOURAINÉ J.L., TOURAINÉ F., DUTRUGE J., GILLY J., COLON S.
et GILLY R.
Immunodeficiency diseases. I. T-lymphocyte precursors and T lymphocyte differentiation in partial Di George's syndrome.
Clin Exp Immun 1975, 21, 39 à 46.
- 200 - TOURAINÉ J.L., TOURAINÉ F., INCEFY G.S. et GOOD R.A.
Effects of thymic factors on the differentiation of human marrow cells into T lymphocytes in vitro in normals and patients with immunodeficiencies.
Ann N Y Acad Sci 1975, 249, 335-342.
- 201 - TOURAINÉ J.L., TOURAINÉ F., COJON M.B. et GENIN C.
Maturation des lymphocytes T. Définition des stades successifs de différenciation d'après les études in vitro, chez la souris et dans les déficits immunitaires humains reconstitués par greffe de moëlle osseuse ou de thymus foetal.
Arch Franç Ped, 1976, 33, 1022-1023.
- 202 - TOURAINÉ J.L., RICHARD P., LAWLER S.D. et LARBRE F.
Différenciation des lymphocytes T dans le syndrome de Di George après greffe de thymus foetal.
in : transplantation et immunologie clinique, Simep Editions, Villeurbanne, 1976, pp. 222-227.
- 203 - TRAININ L., LINDER-ISRAELI M.
Restoration of immunologic reactivity of thymectomized mice by calf thymus extracts.
Cancer Res 1967, 27, 309-313.
- 204 - TUNG H.S.K., HOFFMAN G.C. et LONSDALE D.
Lymphoproliferative lesion in congenital thymic aplasia associated with agammaglobulinemia.
Amer J Clin Path 1969, 52, 726-732.
- 205 - VALENTINE F.T. et LAWRENCE M.S.
Cell mediated Immunity.
Advances Inter Med 1971, 17, 51-93.
- 206 - VESTERHUS P., EIDE J., FRØLAND S.S., HANEBERG B. et JACOBSEN K.B.
Maldevelopment of the thymus in hypoparathyroid Infant with Pharyngeal pouch syndrome.
Acta Paediatr Scand 1975, 64, 555.
- 207 - WAKONIG-VAARTAJA R., METCALF D.
The origin of mitotic cells in normal thymus grafts.
Lancet 1963, 1, 1302.
- 208 - WAKSMAN B.H., ARNASON B.G. et JANKOVIC B.D.
Role of the thymus in immune reactions in rats.
J Exp Med 1962, 116, 187-206.
- 209 - WARA D., AMMANN A.J., SALMON S. et PERKINS H.
Thymus transplantation : permanent reconstitution of cellular immunity in a patient with sex-linked combined immunodeficiency.
Pediat Res 1973, 7, 141 abstract.

- 210 - WARA D., AMMANN A.J., SALMON S., LAWLOR G. Jr et STIEHM R.E.
Thymus transplantation and transfer factor : repeated temporary reconstitution in a patient with cellular immune deficiency and hyperimmunoglobulinemia.
Pediat Res 1973, 7, 141 abstract.
- 211 - WARA D.W., GOLDSTEIN A.L., DOYLE N.E. et AMMANN A.J.
Thymosine activity in patients with cellular immunodeficiency.
New Eng J Med 1975, 292, 2, 70-74.
- 212 - *WARKANY J.
Congenital malformations.
Notes and Comments, Chicago 1971, Year Book Medical Publishers, Inc p. 79.
- 213 - WATSON J.G. et HUGH-JONES K.
Role of the thymus grafting in treatment of immunodeficiency.
Proc R Soc Med 1975, 68, 578-580.
- 214 - WILLMS-KRETSCHMERK., KRETSCHMER R.R. et ROSEN F.S.
Ultrastructure of circulating lymphocytes in thymus disorders.
Pediat. Res 1971, 5, 226-234.
- 215 - WORTIS H.H.
Immunological responses of "nude" mice
Clin Exp Immun 1971, 8, 305-317.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
OBSERVATION PERSONNELLE	2
I - Le tableau initial	2
A - Hospitalisation à Montbéliard	2
B - Hospitalisation à Lyon	2
1 - Tableau clinique	2
2 - Examens biologiques	3
II - La période de la greffe	5
III - Evolution lointaine	14
A - Au point de vue clinique	14
B - Au point de vue immunologique	14
IV - Discussion de l'observation	16
OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	18
Observation de Bottiger et Wernstedt	18
Observations de Rössle	18
Observation de Lobdell	19
Observations de Di George	19
Observation de Taitz, Zarate-Salvador et Schwartz	20
Observation de Huber, Chohnoky et Zoethout	21
Observations de Kretschmer, Say, Brown et Rosen	21
Observations de Dische	22
Observation de Cleveland, Fogel, Brown et Kay	23
Observation de Dodson, Alexander, Al-Aich et Delacruz	24
Observation de Hart et Schwartz	24
Observations de Harvey, Dungan, Elders et Hugues	24
Observation de Takeuchi, Hara, Ukano et Koide	25
Observation de Sacrez, Willard, Korn et Peter	25
Observation de Gatti, Gershanik et Good	26
Observations de Steele, Limas et Bellanti	27
Observations de Freedom, Rosen et Nadas	28
Observation de Gajl-Peczalska, Biggar, Park et Good	29
Observations de Rose, Levin, Goldstein et Laster	29
Observations de Justus et Kotte	30
Observation de Adkins et Gussen	30
Observation de Sieber, Durie et Fulginiti	31
Observation de José, Barnes, Rossiter et al.	31
Observation de Black, Spanier et Kohut	34
Observation de Nezelof, Stage, Lavaud et Lesec	34
Observation de Chen, Clawson, Yunis et Kersey	34
Observation de Touraine, Touraine, Dutruge, Gilly et al.	35
Observations de Pompidou	36
Observations de Griscelli et Diebold	36
Observations de Pabst, Wright, Le Riche et Stiehm	38
ETUDE SYNTHETIQUE	43
EMBRYOLOGIE	43
ETIOLOGIE	44
PHYSIO-PATHOLOGIE	45

	Pages
ETUDE CLINIQUE	46
I - Signes révélateurs	46
A - En période néonatale	46
B - Au-delà de la période néonatale	47
II - Le tableau constitué	47
ETUDE RADIOLOGIQUE	48
ETUDE BIOLOGIQUE	50
I - Hypoparathyroïdie	50
II - Immunité humorale	50
1 - Méthodes d'exploration	50
2 - Résultats	51
III - Immunité cellulaire	52
A - Méthodes d'exploration	52
B - Résultats	53
TRAITEMENT	55
I - Traitement de l'insuffisance parathyroïdienne	55
II - Les malformations cardiovasculaires	55
III - Le déficit immunitaire	55
A - Greffe de thymus	55
1 - Le donneur	55
2 - Méthodes	56
3 - Résultats	56
B - Thymosine	57
CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE (215 références)	59

